# (19) 世界知的所有権機関 国際事務局



# 

## (43) 国際公開日 2001 年10 月11 日 (11.10.2001)

**PCT** 

# (10) 国際公開番号 WO 01/74774 A1

(51) 国際特許分類7: C07D 209/12, 209/42, 401/12, 401/14, 409/12, 417/12, 417/14, 471/04, 487/04, 495/04, 498/04, 513/04, 513/14, 519/00, A61K 31/404, 31/428, 31/429, 31/4365, 31/437, 31/4439, 31/454, 31/4545, 31/4725, 31/5025, 31/5377, A61P 7/02, 9/10

(21) 国際出願番号:

PCT/JP01/02945

(22) 国際出願日:

2001年4月5日(05.04.2001)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願2000-108047 2000 年4 月5 日 (05.04.2000) JI

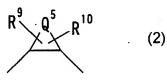
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一 製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8234 東京都中央区日本橋3丁目14番10号 Tokyo (JP).

- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 吉野利治 (YOSHINO, Toshiharu) [JP/JP]. 永田 勉 (NAGATA, Tsutomu) [JP/JP]. 萩野谷憲康 (HAGINOYA, Noriyasu) [JP/JP]. 吉川謙次 (YOSHIKAWA, Kenji) [JP/JP]. 菅野英幸 (KANNO, Hideyuki) [JP/JP]. 永持雅敏 (NAGAMOCHI, Masatoshi) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西1丁目16-13 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 有賀三幸, 外(ARUGA, Mitsuyuki et al.); 〒 103-0013 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同 ビル Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,

/続葉有/

(54) Title: ETHYLENEDIAMINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: エチレンジアミン誘導体



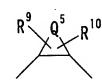
(57) Abstract: Compounds of the general formula (1):  $Q^1-Q^2-C(=O)-N(R^1)-Q^3-N(R^2)-T^1-Q^4$ ; and drugs which contain the compounds and are efficacious for thrombosis and embolism. In said formula, wherein  $R^1$  and  $R^2$  are each H or the like;  $Q^1$  is an aromatic ring, a heterocycle, or the like;  $Q^2$  is a single bond, an aromatic ring, a heterocycle, or the like;  $Q^3$  is a group of the general formula (2), or the like;  $Q^4$  is an aromatic ring, a heterocycle, or the like; and  $T^1$  is -CO- or -SO<sub>2</sub>-.

(57) 要約:

本発明は式(1)

$$Q^{1}-Q^{2}-C = O - N (R^{1}) - Q^{3}-N (R^{2}) - T^{1}-Q^{4}$$
 (1)

(式中、R'およびR'はHなど;Q'は芳香環、複素環など;Q'は単結合、芳香



環、複素環など;Q³は

など: Q'は芳香環、複素環など; T'は

- CO-または-SO, を示す)

で表される化合物およびこれを含有する血栓症、塞栓症に有効な医薬に関する。





DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,

LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

#### 添付公開書類:

#### 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

# 明 細 書

# エチレンジアミン誘導体

#### 技術分野

本発明は、活性化血液凝固第X因子(以下、FXaと略す)を阻害して強力な 抗血液凝固作用を示す経口投与も可能な新規な化合物またはそれを有効成分とし て含有する血液凝固抑制剤または血栓もしくは塞栓の予防および/または治療剤 に関する。

#### 背景技術

不安定狭心症、脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁置換後の血栓形成、血行再建後の再閉塞および体外循環時の血栓形成は血液凝固能の亢進が重要な要因の一つであることから、用量反応性に優れ、持続性があり、出血の危険が低く、副作用の少ない、経口投与でも直ちに十分な効果が得られる優れた抗凝固薬が求められている(Thrombosis Research、68巻、507-512頁、1992年)。

様々な作用機作に基づく抗凝固薬の研究の中から、FXa阻害薬は優れた抗凝 固薬となる可能性が示唆されている。血液凝固系は多段階の酵素反応による増幅 過程を経て大量のトロンビンが産生され、不溶性のフィブリンを生成する一連の 反応である。内因系においては接触因子の活性化に引き続き多段階の反応の後 に、活性化第VIII因子、カルシウムイオンの存在下にリン脂質膜上で活性化 第IX因子が第X因子を活性化する。また、外因系においては組織因子の存在下 に活性化第VII因子が第X因子を活性化する。即ち、凝固系の中での第X因子 のFXaへの活性化がトロンビン生成において必須の反応である。両系において

FXa阻害薬の優れるもう一つの点は、血栓モデルで有効な用量と実験的出血モデルでの出血時間を延長させる用量との乖離の大きいことことであり、この実験結果よりFXa阻害薬は出血の危険の少ない抗凝固薬であると考えられる。

FXa阻害薬として様々な化合物が報告されているが、一般にアンチトロンビンIII依存性のペンタサッカライドなどは、生体内で血栓形成に実際的役割を果たしているプロトロンビナーゼ複合体を阻害出来ないことが知られ(Thrombosis Research、68巻、507ー512頁、1992年;Journal of Clinical Investigation、71巻、1383-1389頁、1983年;Mebio、14巻、8月号、92-97頁)、さらに経口投与では有効性を示さない。吸血動物であるダニやヒルより単離されたチックアンチコアギュラントペプチド(TAP)(Science、248巻、593-596頁、1990年)およびアンチスタシン(AST)(Journal of Biological Chemistry、263巻、10162-10167頁、1988年)もFXaを阻害し静脈血栓モデルから動脈血栓モデルまで抗血栓効果を示すが、これらは高分子のペプチドであり経口投与では無効である。この様にアンチトロンビンIII非依存性に凝固因子を直接阻害する低

分子のFXa阻害薬の開発が行われてきた。

従って、本発明の目的は、強力なFXa阻害作用を有し、経口投与で速やかに 十分かつ持続的な抗血栓効果を示す新規な化合物を提供することにある。

## 発明の開示

本発明者らは、新規な抗FXa阻害薬の合成ならびに薬理作用の検討をした結果、強いFXa阻害作用ならびに強い抗凝固作用を示すエチレンジアミン誘導体、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのNーオキシドを見出した。さらに、これらの化合物は、経口投与においても即効的かつ持続的に強くFXaを阻害し、強力な抗凝固作用および抗血栓作用を示すことから、血栓・塞栓に基づく種々の疾病の予防薬並びに治療薬として有用であることを見い出し本発明を完成した。

すなわち、本発明は、一般式(1)・

$$Q^{1}-Q^{2}-C = O -N (R^{1}) -Q^{3}-N (R^{2}) -T^{1}-Q^{4}$$
 (1)

[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は各々独立して、水素原子、水酸基、アルキル基またはア ルコキシ基を示し;

Q'は、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5~6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5~6員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し;

Q<sup>2</sup>は、

単結合、

直鎖状もしくは分枝状の炭素数1~6のアルキレン基、 直鎖状もしくは分枝状の炭素数2~6のアルケニレン基、

直鎖状もしくは分枝状の炭素数2~6のアルキニレン基、

基-N(R³)-

(基中、R³は水素原子またはアルキル基を意味する。)、

基-N(R4)-(CH2)m-

(基中、 $R^4$  は水素原子またはアルキル基を意味し、mは $1\sim6$  の整数を意味する。)、

置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5~6員の環状炭化水素 基、

置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5~6員の複素環式基、 置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮 合炭化水素基、または

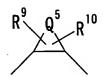
置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮 合複素環式基を示し;

Q³は、

(基中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、各々独立に水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、アルキル基、アルカル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、アルコキシアルキル基、カルボキシアルキル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルメルキル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、カルバモイルアルキル基、N-アルキルカルバモイルアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基またはヘテロアリールアルキル基を示す。)

または

下記の基



(基中、 $Q^5$ は、炭素数  $1 \sim 8$  のアルキレン基または炭素数  $2 \sim 8$  のアルケニレン基を示し:

R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は、Q<sup>5</sup>を含む環上の炭素原子上に置換し、各々独立して水素原 子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲ ノアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、N -アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル 基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アルコキシイミ ノ基、ヒドロキシイミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキ シアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル 基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカ ルボニルアルキルアミノ基、カルボキシアルキルアミノ基、アルコキシカルボニ ルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキ ル基上に置換基を有していてもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上 に置換基を有していてもよいN、N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニ ルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニルー N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアル キル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバ モイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコ キシカルバモイルアルキル基、1~3個のアルキル基で置換されていてもよいカ ルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基 を有していてもよい3~6員の含窒素複素環カルボニル基、置換基を有していて

もよい3~6員の含窒素複素環カルボニルアルキル基、カルバモイルアルキル 基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル 基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアル キル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアル キル基、N、N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、置換基を有してい てもよい3~6員の含窒素複素環カルボニルオキシアルキル基、アリール基、ア ラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、アルキルスルホニ ルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル 基、アリールスルホニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノカルボニ ル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカル ボニルアルキル基、アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基、オキソ 基、カルバモイルオキシ基、アラルキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ 基、アシルオキシ基またはアシルオキシアルキル基を示すか、あるいは、R®お よび $R^{10}$ は一緒になって炭素数 $1\sim5$ のアルキレン基、炭素数 $2\sim5$ のアルケ ニレン基、炭素数1~5のアルキレンジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を 示す。)を示し;

Q'は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し;

T'は、カルボニル基またはスルホニル基を示す。] で表される化合物、その 塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを提供するものである。

また、本発明は上記化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを有効成分とする医薬を提供するものである。

また、本発明は上記化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのNーオ

キシドおよび薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を提供するものである。

さらに本発明は上記化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの医薬製造のための使用を提供するものである。

さらに本発明は、上記化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのNーオキシドを投与することを特徴とする血栓または塞栓の処置方法を提供するものである。

さらにまた、本発明は、上記化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを投与することを特徴とする脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁/関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再閉塞、全身性炎症性反応症候群(SIRS)、多臓器不全(MODS)、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の処置方法を提供するものである。さらに、本発明中の化合物(1)を製造する中間体を提供するものである。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下に、一般式 (1) で表される本発明のエチレンジアミン誘導体における置換基について説明する。

## <基Q<sup>4</sup>について>

基Q<sup>4</sup>は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を意味する。

基Q'において、アリール基としては、炭素数6~14のアリール基、例えばフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等を挙げることがで

きる。

アリールアルケニル基とは、炭素数  $6 \sim 14$ のアリール基と炭素数  $2 \sim 6$ のアルケニレン基とで構成する基を意味し、例えばスチリル基等を挙げることができる。

ヘテロアリール基は、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を有する芳香族性の1価の基を意味し、総員数5または6のヘテロアリール基、例えばピリジル基、フリル基、チエニル基、ピリミジニル基、テトラゾリル基等を挙げることができる。

ヘテロアリールアルケニル基は、上記のヘテロアリール基と炭素数 2 ~ 6 のアルケニレン基とで構成する基を意味し、例えばチエニルエテニル基、ピリジルエテニル基等を挙げることができる。

飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基は、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素が1価の基となったものを示し、その飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素とは、同種もしくは異種の飽和または不飽和の5~6員の環状炭化水素が2~3個縮合して形成された2環性または3環性の縮合炭化水素を示す。その場合の飽和もしくは不飽和の5~6員の環状炭化水素とは、例えばシクロペンタン、シクロペンテン、シクロペキサン、シクロペキセン、シクロペキサジエン、ベンゼン等を挙げることができる。飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基の具体的な例としては、インデニル基、インダニル基、テトラヒドロナフチル基等を挙げることができる。なお、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基が一般式(1)中のT'と結合する位置は特に限定されない。

飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基とは、飽和もしく は不飽和の2環性または3環性の縮合複素環が1価の基となったものを示し、そ の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環は以下の①~③を示 す。

①同種もしくは異種の飽和または不飽和の5~6員の複素環が2~3個縮合して形成された2環性または3環性の縮合複素環、

- ②1個の飽和または不飽和の $5\sim6$ 員の複素環と $1\sim2$ 個の飽和または不飽和の $5\sim6$ 員の環状炭化水素が縮合して形成された2環性または3環性の縮合複素 環、および
- ③2個の飽和または不飽和の5~6員の複素環と1個の飽和または不飽和の5~6員の環状炭化水素が縮合して形成された3環性の縮合複素環を示す。 上記の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基が一般式(1)中のT¹と結合する位置は特に限定されない。

上記の飽和もしくは不飽和の5~6員の複素環とは、酸素原子、硫黄原子およ び窒素原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を有する複素環を示し、フ ラン、ピロール、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、オキ サゾリジン、チアゾール、チアジアゾール、フラザン、ピラン、ピリジン、ピリ ミジン、ピリダジン、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、オキサジン、オキ サジアジン、モルホリン、チアジン、チアジアジン、チオモルホリン、テトラゾ ール、トリアゾール、トリアジン等を具体例として挙げることができる。また、 飽和または不飽和の5~6員の環状炭化水素とは、飽和もしくは不飽和の2環性 または3環性の縮合炭化水素基の説明において例示した飽和もしくは不飽和の5 ~6員の環状炭化水素と同じものを示す。飽和もしくは不飽和の2環性または3 環性の縮合複素環式基の具体例としては、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、 インドリル基、インドリニル基、イソインドリル基、インダゾリル基、キノリル 基、テトラヒドロキノリル基、イソキノリル基、テトラヒドロイソキノリル基、 キナゾリル基、ジヒドロキナゾリル基、テトラヒドロキナゾリル基、キノキサリ ル基、テトラヒドロキノキサリル基、シンノリル基、テトラヒドロシンノリル 基、インドリジニル基、テトラヒドロインドリジニル基、ベンゾチアゾリル基、 テトラヒドロペンゾチアゾリル基、ナフチリジニル基、テトラヒドロナフチリジ

ニル基、チエノピリジル基、テトラヒドロチエノピリジル基、チアゾロピリジル 基、テトラヒドロチアゾロピリジル基、チアゾロピリダジニル基、テトラヒドロ チアゾロピリダジニル基、ピロロピリジル基、テトラヒドロピロロピリジル基、 ピロロピリミジニル基、ジヒドロピロロピリミジニル基、ジヒドロピリドキナゾ リル基、ピリドピリミジニル基、テトラヒドロピリドピリミジニル基、ピラノチ アゾリル基、ジヒドロピラノチアゾリル基、フロピリジル基、テトラヒドロフロ ピリジル基、オキサゾロピリジル基、テトラヒドロオキサゾロピリジル基、オキ サゾロピリダジニル基、テトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、ピロロチアゾ リル基、ジヒドロピロロチアゾリル基、ピロロオキサゾリル基、ジヒドロピロロ オキサゾリル基等を挙げることができる。上記の縮合複素環式基の縮合形式には 特に制限はなく、例えばナフチリジニル基では、1,5-、1,6-、1,7 -、1、8 -、2, 6 - または2, 7 - ナフチリジニル基のいずれでもよく、チ エノピリジル基では、チエノ [2, 3-b] ピリジル基、チエノ [2, 3-c] ピリジル基、チエノ[3,2-b]ピリジル基、チエノ[3,2-c]ピリジル 基、チエノ[3,4-b] ピリジル基、チエノ[3,4-c] ピリジル基のいず れでもよく、チアゾロピリジル基では、チアゾロ[4,5-b]ピリジル基、チ アゾロ[4,5-c] ピリジル基、チアゾロ[5,4-b] ピリジル基、チアゾ ロ[5,4-c]ピリジル基、チアゾロ[3,4-a]ピリジル基、チアゾロ [3、2-a] ピリジル基のいずれでもよく、チアゾロピリダジニル基では、チ アゾロ[4,5-c] ピリダジニル基、チアゾロ[4,5-d] ピリダジニル 基、チアゾロ[5,4-c] ピリダジニル基、チアゾロ[3,2-b] ピリダジ 二ル基のいずれでもよく、ピロロピリジル基では、ピロロ[2,3-b]ピリジ ル基、ピロロ[2,3-c]ピリジル基、ピロロ[3,2-b]ピリジル基、ピ ロロ「3、2-c] ピリジル基、ピロロ[3,4-b] ピリジル基、ピロロ [3,4-c] ピリジル基のいずれでもよく、ピリドピリミジニル基では、ピリ ド[2,3-d] ピリミジニル基、ピリド[3,2-d] ピリミジニル基、ピリ

ド[3,4-d] ピリミジニル基、ピリド[4,3-d] ピリミジニル基、ピリ ド[1, 2-c] ピリミジニル基、ピリド[1, 2-a] ピリミジニル基のいず れでもよく、ピラノチアゾリル基では、ピラノ [2,3-d] チアゾリル基、ピ ラノ[4,3-d]チアゾリル基、ピラノ[3,4-d]チアゾリル基、ピラノ 「3.2-dlチアゾリル基のいずれでもよく、フロピリジル基では、フロ [2, 3-b] ピリジル基、フロ[2, 3-c] ピリジル基、フロ[3, 2b] ピリジル基、フロ[3,2-c] ピリジル基、フロ[3,4-b] ピリジル 基、フロ「3.4-c] ピリジル基のいずれでもよく、オキサゾロピリジル基で は、オキサゾロ[4,5-b]ピリジル基、オキサゾロ[4,5-c]ピリジル 基、オキサゾロ[5, 4-b] ピリジル基、オキサゾロ[5, 4-c] ピリジル 基、オキサゾロ[3,4-a] ピリジル基、オキサゾロ[3,2-a] ピリジル 基のいずれでもよく、オキサゾロピリダジニル基では、オキサゾロ【4,5c] ピリダジニル基、オキサゾロ [4.5-d] ピリダジニル基、オキサゾロ [5, 4-c] ピリダジニル基、オキサゾロ[3, 4-b] ピリダジニル基のい ずれでもよく、ピロロチアゾリル基では、ピロロ[2, 1-b] チアゾリル基、 ピロロ[1,2-c]チアゾリル基、ピロロ[2,3-d]チアゾリル基、ピロ ロ[3, 2-d] チアゾリル基、ピロロ[3, 4-d] チアゾリル基のいずれで もよく、ピロロオキサゾリル基では、ピロロ[2,1-b]オキサゾリル基、ピ ロロ[1, 2-c]オキサゾリル基、ピロロ[2, 3-d]オキサゾリル基、ピ - ロロ「3、2-d] オキサゾリル基、ピロロ [3, 4-d] オキサゾリル基のい ずれでもよく、またこれらの縮合形式以外のものでもよい。

上記のアリール基、ヘテロアリール基、アリールアルケニル基、ヘテロアリールアルケニル基、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基は、それぞれ1~3個の置換基を有することもあり、置換基としては、水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子のハロゲン原子、ハロゲン原子が1個~3個置換した

炭素数1~6個のハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミノアルキル 基、ニトロ基、ヒドロキシアルキル基(例えば、ヒドロキシメチル基、2-ヒド ロキシエチル基など)、アルコキシアルキル基(例えば、メトキシメチル基、2 ーメトキシエチル基など)、カルボキシル基、カルボキシアルキル基(例えば、 カルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基など)、アルコキシカルボニルア ルキル基(例えば、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基 など)、アシル基(例えば、アセチル基、プロピオニル基など)、アミジノ基、 ヒドロキシアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1~6のアルキル 基(例えば、メチル基、エチル基など)、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1~6のアルコキシ基(例えば、メトキシ基、エトキシ基など)、直鎖状、分枝 状もしくは環状の炭素数2~7のアルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基 (例えば、メトキシカルボニルアミジノ基、エトキシカルボニルアミジノ基な ど)、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2~6のアルケニル基(例えば、ビ ニル基、アリル基など)、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2~6のアルキニル基 (例えば、エチニル基、プロピニル基など)、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭 素数2~6のアルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル基、エトキ シカルボニル基など)、カルバモイル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数  $1 \sim 6$  のアルキル基で置換されたモノまたはジアルキルアミノ基(例えば、エチ ルアミノ基、ジメチルアミノ基、メチルエチルアミノ基)および5~6員の含窒 素複素環式基(例えば、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリ ノ基など)等を挙げることができる。

基Q'は、上記の基の中でも下記の5種の基が好ましい。すなわち、

(基中、R"およびR"は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、またはシアノ基、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、もしくはアルコキシ基で置換されてもよいフェニル基を示し、R<sup>13</sup>およびR<sup>14</sup>は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルキル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、カルボモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。)、

(基中、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>およびR<sup>17</sup>は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。)、

[基中、X¹は、CH<sub>2</sub>、CH、NH、NOH、N、OまたはSを示し、R¹8、R¹9 およびR²0は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原 子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキ

シアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

$$X^{3}$$
 $X^{2}$ 
 $R^{21}$ 

(基中、X²は、NH、N、OまたはSを示し、X³はN、CまたはCHを示し、X⁴はN、CまたはCHを示し、R²¹およびR²²は、各々独立に水素原子、水酸基、二トロ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。)、または

[基中、NはR<sup>23</sup>が置換する環の炭素原子のいずれか1つが窒素原子に置換されていることを示し、R<sup>23</sup>、R<sup>24</sup>およびR<sup>25</sup>は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、アル

コキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。] が好ましい。

以下に、これらの基について説明を加える。

上記の基中のR<sup>11</sup>~R<sup>15</sup>の説明にあるハロゲン原子はフッ素原子、塩素原子、 臭素原子およびヨウ素原子を示し、アルキル基は直鎖状、分枝状もしくは環状の 炭素数1~6のものを示し、アルケニル基は直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素 数2~6のものを示し、アルキニル基は直鎖状もしくは分枝状の炭素数2~6の ものを示し、ヒドロキシアルキル基は上記のアルキル基に水酸基1個が置換した ものを示し、アルコキシ基は直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1~6のもの を示し、アルコキシアルキル基は上記のアルキル基に上記のアルコキシ基1個が **置換したものを示し、カルボキシアルキル基は上記のアルキル基にカルボキシル** 基1個が置換したものを示し、アシル基は炭素数1~6のアルカノイル基、ベン ゾイル基やナフトイル基等のアロイル基、または上記のアルカノイル基に前記の アリール基が置換したアリールアルカノイル基を示し、アルコキシカルボニル基 は上記のアルコキシ基とカルボニル基からなるものを示し、アルコキシカルボニ ルアルキル基は、上記のアルキル基に上記のアルコキシカルボニル基1個が置換 したものを示し、ハロゲノアルキル基は上記のアルキル基に1~3個のハロゲン 原子が置換したものを示す。なお、上記の説明において、置換位置は特に限定さ れない。

下記の基

(基中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は、前記と同じものを示し、 $1 \sim 6$ の数字は位置を示す。) において、 $R^{11}$ および $R^{12}$ としては、水素原子またはアルキル基

が好ましく、アルキル基の場合にはメチル基が好ましい。R<sup>13</sup>およびR<sup>14</sup>は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。さらに、R<sup>13</sup>およびR<sup>14</sup>としては、一方が水素原子であり他方がシアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方がハロゲン原子またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が特に好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、クロロスチリル基、フルオロスチリル基、プロモスチリル基、エチニルスチリル基等を好ましい例として挙げることができ、それらの基におけるハロゲン原子またはアルキニル基が置換する位置としては、上記の式中の4位が特に好ましい。具体的には、4ークロロスチリル基、4ーフルオロスチリル基、4ーブロモスチリル基、4ーエチニルスチリル基等を好ましい例として挙げることができる。

## 下記の基

(基中、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、およびR<sup>17</sup>は、前記と同じものを示し、1~8の数字は位置を示す。)において、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>およびR<sup>17</sup>は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。R<sup>15</sup>としては、水素原子、アルキル基、ハロゲン原子および水酸基が好ましく、特に水素原子が好ましい。R<sup>16</sup>およびR<sup>17</sup>としては、一方が水素原子であり他方がシアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方がハロゲ

ン原子またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が好ましい。上記のナフチル基は、1ーナフチル基よりも2ーナフチル基の方が好ましく、2ーナフチル基の場合にはハロゲン原子またはアルキニル基が置換する位置としては、上記の式中の6位または7位が好ましく、6位が最も好ましい。さらに、これらのナフチル基にクロロ基、フルオロ基、ブロモ基、アルキニル基等が置換したものがより好ましく、さらにはクロロ基、フルオロ基、ブロモ基、アルキニル基等が置換したものが特に好ましい。具体的には、6ークロロー2ーナフチル基、6ープロモー2ーナフチル基、6ープロモー2ーナフチル基、6ーエチニルー2ーナフチル基、7ークロロー2ーナフチル基、7ーフルオロー2ーナフチル基、7ーズロモー2ーナフチル基、7ーエチニルー2ーナフチル基等を好ましい例として挙げることができる。

#### 下記の基

(基中、X¹、R¹³、R¹³およびR²⁰は、前記と同じものを示し、4~7の数字は位置を示す。)において、X¹はNH、NOH、N、OおよびSが好ましく、NH、OおよびSがより好ましい。R¹³は好ましくは水素原子であり、R¹³およびR²⁰は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。R¹³およびR²⁰としては、一方が水素原子もしくはハロゲン原子、好ましくはフッ素原子であり、他方がシアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方がハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロ

ゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル 基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が好まし い。ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、上 記の式中の5位または6位が好ましい。上記の式で表される具体的な基として は、5-クロロインドリル基、5-フルオロインドリル基、5-プロモインドリ ル基、5-エチニルインドリル基、5-メチルインドリル基、5-クロロ-4-フルオロインドリル基、6-クロロインドリル基、6-フルオロインドリル基、 6-ブロモインドリル基、6-エチニルインドリル基、6-メチルインドリル 基、5-クロロベンゾチエニル基、5-フルオロベンゾチエニル基、5-ブロモ ベンゾチエニル基、5-エチニルベンゾチエニル基、5-メチルベンゾチエニル 基、5-クロロ-4-フルオロベンゾチエニル基、6-クロロベンゾチエニル 基、6-フルオロベンゾチエニル基、6-ブロモベンゾチエニル基、6-エチニ ルベンゾチエニル基、6-メチルベンゾチエニル基、5-クロロベンゾフリル 基、5-フルオロベンゾフリル基、5-ブロモベンゾフリル基、5-エチニルベ ンゾフリル基、5-メチルベンゾフリル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾフ リル基、6-クロロベンゾフリル基、6-フルオロベンゾフリル基、6-ブロモ ベンゾフリル基、6-エチニルベンゾフリル基、6-メチルベンゾフリル基等を 好ましい例として挙げることができ、これらの置換基がT1と結合する位置は、 特に限定されるものではないが、5-クロロインドール-2-イル基、5-フル オロインドールー2ーイル基、5ープロモインドールー2ーイル基、5ーエチニ ルインドールー2ーイル基、5ーメチルインドールー2ーイル基、5ークロロー 4-フルオロインドール-2-イル基、6-クロロインドール-2-イル基、6 - フルオロインドール-2-イル基、6-ブロモインドール-2-イル基、6-エチニルインドールー2-イル基、6-メチルインドールー2-イル基、5-ク ロロインドールー3ーイル基、5ーフルオロインドールー3ーイル基、5ーブロ モインドールー3-イル基、5-エチニルインドールー3-イル基、5-メチル

インドールー3-イル基、5-クロロー4-フルオロインドールー3-イル基、 6-クロロインドール-3-イル基、6-フルオロインドール-3-イル基、6 ープロモインドールー3-イル基、6-エチニルインドールー3-イル基、6-メチルインドール-3-イル基、5-クロロベンゾチオフェン-2-イル基、5 ーフルオロベンゾチオフェンー 2 ーイル基、 5 ープロモベンゾチオフェンー 2 ー イル基、5-エチニルベンゾチオフェン-2-イル基、5-メチルベンゾチオフ エンー2-イル基、5-クロロー4-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、 6-クロロベンゾチオフェン-2-イル基、6-フルオロベンゾチオフェン-2 - イル基、6-ブロモベンゾチオフェン-2-イル基、6-エチニルベンゾチオ フェンー2-イル基、6-メチルベンゾチオフェンー2-イル基、5-クロロベ ンゾチオフェンー3-イル基、5-フルオロベンゾチオフェン-3-イル基、5 ープロモペンゾチオフェンー3ーイル基、5ーエチニルベンゾチオフェンー3ー イル基、5-メチルベンゾチオフェン-3-イル基、5-クロロ-4-フルオロ ベンゾチオフェン-3-イル基、6-クロロベンゾチオフェン-3-イル基、6 - フルオロベンゾチオフェン-3-イル基、6-ブロモベンゾチオフェン-3-イル基、6-エチニルベンゾチオフェン-3-イル基、6-メチルベンゾチオフ・ ェン-3-イル基、5-クロロベンゾフラン-2-イル基、5-フルオロベンゾ フラン-2-イル基、5-ブロモベンゾフラン-2-イル基、5-エチニルベン ゾフラン-2-イル基、5-メチルペンゾフラン-2-イル基、5-クロロ-4 ーフルオロベンゾフランー2ーイル基、6ークロロベンゾフランー2ーイル基、 6-フルオロペンゾフラン-2-イル基、6-ブロモベンゾフラン-2-イル 基、6-エチニルベンゾフラン-2-イル基、6-メチルペンゾフラン-2-イ ル基、5-クロロペンゾフラン-3-イル基、5-フルオロペンゾフラン-3-イル基、5-プロモベンゾフラン-3-イル基、5-エチニルベンゾフラン-3 ーイル基、5-メチルベンゾフラン-3-イル基、5-クロロ-4-フルオロベ ンゾフラン-3-イル基、6-クロロベンゾフラン-3-イル基、6-フルオロ

ベンゾフラン-3-イル基、6-ブロモベンゾフラン-3-イル基、6-エチニ ルベンゾフランー3ーイル基、6ーメチルベンゾフランー3ーイル基等がより好 ましく、5-クロロインドール-2-イル基、5-フルオロインドール-2-イ ル基、5-プロモインドール-2-イル基、5-エチニルインドール-2-イル 基、5-メチルインドール-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロインドール - 2 - イル基、6 - クロロインドール-2 - イル基、、6 - フルオロインドール - 2 - イル基、6 - ブロモインドール-2 - イル基、6 - エチニルインドールー 2-イル基、6-メチルインドール-2-イル基、5-クロロベンゾチオフェン - 2 - イル基、5 - フルオロベンゾチオフェン-2 - イル基、5 - ブロモベンゾ チオフェン-2-イル基、5-エチニルベンゾチオフェン-2-イル基、5-メ チルベンゾチオフェン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾチオフェ ン-2-イル基、6-クロロベンゾチオフェン-2-イル基、6-フルオロベン ゾチオフェン-2-イル基、6-ブロモベンゾチオフェン-2-イル基、6-エ チニルベンゾチオフェン-2-イル基、6-メチルベンゾチオフェン-2-イル 基、5-クロロベンゾフラン-2-イル基、5-フルオロベンゾフラン-2-イ ル基、5-プロモベンゾフラン-2-イル基、5-エチニルベンゾフラン-2-イル基、5-メチルベンゾフラン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベン ゾフラン-2-イル基、6-クロロベンゾフラン-2-イル基、6-フルオロベ ンゾフラン-2-イル基、6-ブロモベンゾフラン-2-イル基、6-エチニル ベンゾフラン-2-イル基、6-メチルベンゾフラン-2-イル基が特に好まし .41

また、下記の基

$$\chi^{3}$$
  $\chi^{2}$   $\chi^{2}$   $\chi^{2}$   $\chi^{2}$   $\chi^{2}$   $\chi^{3}$   $\chi^{4}$   $\chi^{2}$   $\chi^{2}$   $\chi^{3}$   $\chi^{4}$   $\chi^{2}$   $\chi^{3}$   $\chi^{4}$   $\chi^{2}$   $\chi^{3}$   $\chi^{4}$   $\chi^{4}$   $\chi^{5}$   $\chi^{2}$   $\chi^{2}$   $\chi^{3}$   $\chi^{4}$   $\chi^{5}$   $\chi^{2}$   $\chi^{2}$   $\chi^{3}$   $\chi^{4}$   $\chi^{5}$   $\chi^{2}$   $\chi^{3}$   $\chi^{4}$   $\chi^{5}$   $\chi^{5$ 

(基中、 $X^{i}$ 、 $X^{i}$ 、 $X^{4}$ 、 $R^{il}$ および $R^{il}$ は、前記と同じものを示し、 $4 \sim 7$ の数 字は位置を示す。)において、X³およびX⁴は、いずれか一方がCHまたはCで あることが好ましく、特に一方がCであることが好ましい。 R\*1および R\*2は、 各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、ア ルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。R<sup>21</sup>およびR<sup>22</sup>としては、ー 方が水素原子であり他方がシアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル 基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方 がハロゲン原子またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロ ゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキニ ル基としては、エチニル基が好ましい。ハロゲン原子またはアルキニル基が置換 する位置としては、上記の式中の5位または6位が好ましい。上記の式で表され る具体的な基としては、5-クロロインダゾリル基、5-フルオロインダゾリル 基、5-ブロモインダゾリル基、5-エチニルインダゾリル基、6-クロロイン ダゾリル基、6-フルオロインダゾリル基、6-ブロモインダゾリル基、6-エ チニルインダゾリル基、5-クロロベンゾイミダゾリル基、5-フルオロベンゾ イミダゾリル基、5-ブロモベンゾイミダゾリル基、5-エチニルベンゾイミダ ゾリル基、6-クロロベンゾイミダゾリル基、6-フルオロベンゾイミダゾリル 基、6-ブロモベンゾイミダゾリル基、6-エチニルベンゾイミダゾリル基、5 ークロロベンゾチアゾリル基、5ーフルオロベンゾチアゾリル基、5ーブロモベ ンゾチアゾリル基、5-エチニルベンゾチアゾリル基、6-クロロベンゾチアゾ リル基、6-フルオロベンゾチアゾリル基、6-ブロモベンゾチアゾリル基、6 - エチニルベンゾチアゾリル基、5-クロロベンゾオキサゾリル基、5-フルオ ロベンゾオキサゾリル基、5-ブロモベンゾオキサゾリル基、5-エチニルベン ゾオキサゾリル基、6-クロロベンゾオキサゾリル基、6-フルオロベンゾオキ サゾリル基、6-プロモベンゾオキサゾリル基、6-エチニルベンゾオキサゾリ ル基、5-クロロベンゾイソチアゾリル基、5-フルオロベンゾイソチアゾリル

基、5-ブロモベンゾイソチアゾリル基、5-エチニルベンゾイソチアゾリル 基、6-クロロベンゾイソチアゾリル基、6-フルオロベンゾイソチアゾリル 基、6-ブロモベンゾイソチアゾリル基、6-エチニルベンゾイソチアゾリル 基、5-クロロベンゾイソキサゾリル基、5-フルオロベンゾイソキサゾリル 基、5-ブロモベンゾイソキサゾリル基、5-エチニルベンゾイソキサゾリル 基、6-クロロベンゾイソキサゾリル基、6-フルオロベンゾイソキサゾリル 基、6-ブロモベンゾイソキサゾリル基、6-エチニルベンゾイソキサゾリル基 等を好ましい例として挙げることができ、これらの置換基がT1と結合位置は、 特に限定されるものではないが、5-クロロインダゾール-3-イル基、5-フ ルオロインダゾールー3-イル基、5-ブロモインダゾールー3-イル基、5-エチニルインダゾールー3-イル基、6-クロロインダゾールー3-イル基、6 -フルオロインダゾール-3-イル基、6-ブロモインダゾール-3-イル基、 6-エチニルインダゾール-3-イル基、5-クロロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-ブロモベンゾイミ ダゾールー2ーイル基、5ーエチニルベンゾイミダゾールー2ーイル基、6ーク ロロベンゾイミダゾールー2-イル基、6-フルオロベンゾイミダゾールー2-イル基、6-ブロモベンゾイミダゾール-2-イル基、6-エチニルベンゾイミ ダゾールー2-イル基、5-クロロベンゾチアゾール-2-イル基、5-フルオ ロベンゾチアゾールー2ーイル基、5ーブロモベンゾチアゾールー2ーイル基、 5-エチニルベンゾチアゾール-2-イル基、6-クロロベンゾチアゾール-2 -イル基、6-フルオロベンゾチアゾール-2-イル基、6-ブロモベンゾチア ゾールー2ーイル基、6ーエチニルベンゾチアゾールー2ーイル基、5ークロロ ベンゾオキサゾールー2-イル基、5-フルオロベンゾオキサゾールー2-イル 基、5-ブロモベンゾオキサゾール-2-イル基、5-エチニルペンゾオキサゾ ールー2-イル基、6-クロロベンゾオキサゾール-2-イル基、6-フルオロ ベンゾオキサゾールー2ーイル基、6ーブロモベンゾオキサゾールー2ーイル

基、6-エチニルベンゾオキサゾール-2-イル基、5-クロロベンゾイソチア ゾール-3-イル基、5-フルオロベンゾイソチアゾール-3-イル基、5-ブ ロモベンゾイソチアゾールー3ーイル基、5-エチニルベンゾイソチアゾールー 3-イル基、6-クロロベンゾイソチアゾール-3-イル基、6-フルオロベン ゾイソチアゾールー3ーイル基、6ープロモベンゾイソチアゾールー3ーイル 基、6-エチニルベンゾイソチアゾール-3-イル基、5-クロロベンゾイソキ サゾール-3-イル基、5-フルオロベンゾイソキサゾール-3-イル基、5-プロモベンゾイソキサゾールー3-イル基、5-エチニルベンゾイソキサゾール -3-イル基、6-クロロベンゾイソキサゾール-3-イル基、6-フルオロベ ンゾイソキサゾールー3-イル基、6-ブロモベンゾイソキサゾールー3-イル 基、6-エチニルベンゾイソキサゾール-3-イル基がより好ましく、5-クロ ロベンゾイミダゾールー2ーイル基、5-フルオロベンゾイミダゾールー2ーイ ル基、5-ブロモベンゾイミダゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾイミダ ゾール-2-イル基、6-クロロベンゾイミダゾール-2-イル基、6-フルオ ロベンゾイミダゾールー2-イル基、6-ブロモベンゾイミダゾールー2-イル 基、6-エチニルベンゾイミダゾール-2-イル基、5-クロロベンゾチアゾー ルー2-イル基、5-フルオロベンゾチアゾール-2-イル基、5-プロモベン ゾチアゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾチアゾール-2-イル基、6-クロロベンゾチアゾールー2-イル基、6-フルオロベンゾチアゾールー2-イ ル基、6-ブロモベンゾチアゾール-2-イル基、6-エチニルベンゾチアゾー ルー2-イル基、5-クロロベンゾオキサゾールー2-イル基、5-フルオロベ ンゾオキサゾールー2-イル基、5-ブロモベンゾオキサゾールー2-イル基、 5-エチニルベンゾオキサゾール-2-イル基、6-クロロベンゾオキサゾール - 2 - イル基、6 - フルオロベンゾオキサゾール-2 - イル基、6 - ブロモベン ゾオキサゾールー2-イル基、6-エチニルペンゾオキサゾールー2-イル基が 特に好ましい。

また、下記の基

$$R^{23}$$
 $N$ 
 $R^{24}$ 
 $R^{25}$ 
 $R^{25}$ 

「基中、NはR23が置換する環の炭素原子のいずれか1つが窒素原子に置換され ていることを示し、R<sup>23</sup>、R<sup>24</sup>およびR<sup>25</sup>は、前記と同じものを示し、5~8の数 字は位置を示す。]において、R<sup>13</sup>、R<sup>24</sup>およびR<sup>25</sup>は、各々独立に水素原子、シ アノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲ ノアルキル基が好ましい。R23は水素原子が特に好ましく、R24およびR25は、そ れらの一方が水素原子であり他方がシアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アル ケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中で も他方がハロゲン原子またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合 のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、ア ルキニル基としては、エチニル基が好ましい。ハロゲン原子またはアルキニル基 が置換する位置としては、上記の式中の6位または7位が好ましい。上記の式で 表される具体的な基としては、キノリニル基およびイソキノリニル基が挙げら れ、6-クロロキノリニル基、6-フルオロキノリニル基、6-プロモキノリニ ル基、6-エチニルキノリニル基、6-クロロイソキノリニル基、6-フルオロ イソキノリニル基、6-プロモイソキノリニル基、6-エチニルイソキノリニル 基等が好ましく、6-クロロキノリン-2-イル基、6-フルオロキノリン-2 --イル基、6-ブロモキノリン-2-イル基、6-エチニルキノリン-2-イル 基、6-クロロキノリン-3-イル基、6-フルオロキノリン-3-イル基、6 ープロモキノリン-3-イル基、6-エチニルキノリン-3-イル基、7-クロ ロキノリンー2ーイル基、7ーフルオロキノリンー2ーイル基、7ープロモキノ リンー2ーイル基、7ーエチニルキノリンー2ーイル基、7ークロロキノリンー

3-イル基、7-フルオロキノリン-3-イル基、7-プロモキノリン-3-イル基、7-エチニルキノリン-3-イル基、6-クロロイソキノリン-3-イル基、6-プロモイソキノリン-3-イル基、6-プロモイソキノリン-3-イル基、6-エチニルイソキノリン-3-イル基、7-プロモイソキノリン-3-イル基、7-プロモイソキノリン-3-イル基、7-プロモイソキノリン-3-イル基、7-プロモイソキノリン-3-イル基、7-プロモイソキノリン-3-イル基、ガーエチニルイソキノリン-3-イル基等が特に好ましい。

# <基Q¹について>

本発明においては、Q¹は、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5~6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5~6員の複素環式基、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化 水素基、

または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮 合複素環式基を意味する。

上記の飽和もしくは不飽和の5~6員の環状炭化水素基としては、例えばシクロペンチル基、シクロペンテニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、フェニル基等を挙げることができ、シクロペンチル基、シクロヘキシル基およびフェニル基が好ましく、フェニル基がより好ましい。

飽和もしくは不飽和の5~6員の複素環式基とは、酸素原子、硫黄原子および 窒素原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を有する複素環が1価の基と なったものを示し、例えばフリル基、ピロリル基、チエニル基、ピラゾリル基、 イミダゾリル基、ピラゾリニル基、オキサゾリル基、オキサゾリニル基、チアゾ リル基、チアゾリニル基、チアジアゾリル基、フラザニル基、ピラニル基、ピリ ジル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピ ペリジニル基、オキサジニル基、オキサジアジニル基、モルホリニル基、チアジ ニル基、チアジアジニル基、チオモルホリニル基、テトラゾリル基、トリアゾリ

PCT/JP01/02945

ル基およびトリアジニル基等を挙げることができ、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、フラザニル基、ピリジル基、ピリジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピッジニル基、チアジアジニル基およびトリアゾリル基が好ましく、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基およびピペリジニル基がより好ましい。また、これらの複素環式基のうち、含窒素複素環式基では、Nーオキシドとなってもよい。

飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基としては、一般式 (1)中のQ<sup>4</sup>の説明において記載した飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基と同じものを意味し、具体的な例としては、インデニル基、インダニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等を挙げることができ、インデニル基、インダニル基、ナフチル基およびテトラヒドロナフチル基が好ましい。

飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基としては、一般式 (1)中のQ4の説明において記載した飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基と同じものを意味し、具体的な例としては、ペンゾフリル基、ベンゾチエニル基、インドリル基、インドリニル基、イソインドリル基、インダゾリル基、キノリル基、テトラヒドロキノリル基、イソキノリル基、テトラヒドロキナゾリル基、テトラヒドロキナゾリル基、テトラヒドロキナゾリル基、テトラヒドロキナゾリル基、テトラヒドロキナゾリル基、キノキサリル基、テトラヒドロキノキサリル基、シンノリル基、テトラヒドロシンノリル基、インドリジニル基、テトラヒドロインドリジニル基、ベンゾチアゾリル基、テトラヒドロベンゾチアゾリル基、ナフチリジニル基、チェノピリジル基、テトラヒドロチエノピリジル基、チアゾロピリジル基、テトラヒドロチアゾロピリダジニル基、チアゾロピリダジニル基、チアゾロピリダジニル基、チアゾロピリダジニル基、チアゾロピリダジニル基、チアゾロピリダジニル基、チアゾロピリダジニル基、デトラヒドロチアゾロピリダジニル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピ

ロロピリジル基、テトラヒドロピロロピリジル基、ピロロピリミジニル基、ジヒ ドロピロロピリミジニル基、ジヒドロピリドキナゾリル基、ピリドピリミジニル 基、テトラヒドロピリドピリミジニル基、ピラノチアゾリル基、ジヒドロピラノ チアゾリル基、フロピリジル基、テトラヒドロフロピリジル基、オキサゾロピリ ジル基、テトラヒドロオキサゾロピリジル基、オキサゾロピリダジニル基、テト ラヒドロオキサゾロピリダジニル基、ピロロチアゾリル基、ジヒドロピロロチア ゾリル基、ピロロオキサゾリル基、ジヒドロピロロオキサゾリル基、ピラゾロチ アゾロピリダジニル基、テトラヒドロピラゾロチアゾロピリダジニル基、ヘキサ ヒドロチアゾロピリダジノピリダジニル基等を挙げることができるが、ベンゾチ アゾリル基、テトラヒドロベンゾチアゾリル基、チエノピリジル基、テトラヒド ロチエノピリジル基、チアゾロピリジル基、テトラヒドロチアゾロピリジル基、 チアゾロピリダジニル基、テトラヒドロチアゾロピリダジニル基、ピロロピリミ ジニル基、ジヒドロピロロピリミジニル基、ピラノチアゾリル基、ジヒドロピラ ノチアゾリル基、フロピリジル基、テトラヒドロフロピリジル基、オキサゾロピ リジル基、テトラヒドロオキサゾロピリジル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピ ロロピリジル基、テトラヒドロピロロピリジル基、オキサゾロピリダジニル基、 テトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、ピロロチアゾリル基、ジヒドロピロロ チアゾリル基、ピロロオキサゾリル基、ジヒドロピロロオキサゾリル基、4, 5, 6, 7ーテトラヒドロー5, 6ーテトラメチレンチアゾロピリダジニル基お よび5、6-トリメチレン-4、5、6、7-テトラヒドロチアゾロピリダジニ ル基が好ましく、特にテトラヒドロベンゾチアゾリル基、テトラヒドロチエノピ リジル基、テトラヒドロチアゾロピリジル基、テトラヒドロチアゾロピリダジニ ル基、ジヒドロピロロピリミジニル基、ジヒドロピラノチアゾリル基、テトラヒ ドロオキサゾロピリジル基、ジヒドロピロロチアゾリル基、4、5、6、7-テ トラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基および5, 6-ト リメチレン-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基が好まし

い。上記の縮合複素環式基における縮合の形式には特に制限はなく、例えばチエノピリジンでは、チエノ [2, 3-b] ピリジン、チエノ [2, 3-c] ピリジン、チエノ [3, 2-c] ピリジン、チエノ [3, 4-b] ピリジン、チエノ [3, 4-c] ピリジン、チエノ [3, 4-c] ピリジンのいずれでもよいが、チエノ [2, 3-c] ピリジンおよびチエノ [3, 2-c] ピリジンが好ましく、

チアゾロピリジンでは、チアゾロ [4, 5-b] ピリジン、チアゾロ [4, 5-c] ピリジン、チアゾロ [5, 4-c] ピリジン、チアゾロ [5, 4-c] ピリジン、チアゾロ [3, 4-a] ピリジン、チアゾロ [3, 2-a] ピリジンのいずれでもよいが、チアゾロ [4, 5-c] ピリジンおよびチアゾロ [5, 4-c] ピリジンが好ましく、

チアゾロピリダジンでは、チアゾロ [4, 5-c] ピリダジン、チアゾロ [4, 5-d] ピリダジン、チアゾロ [5, 4-c] ピリダジン、チアゾロ [3, 2-b] ピリダジンのいずれでもよいが、チアゾロ [4, 5-d] ピリダジンが好ましく、

ピロロピリジンでは、ピロロ [2, 3-b] ピリジン、ピロロ [2, 3-c] ピリジン、ピロロ [3, 2-c] ピリジン、ピロロ [3, 2-c] ピリジン、ピロロ [3, 4-b] ピリジン、ピロロ [3, 4-c] ピリジンのいずれでもよいが、ピロロ [2, 3-c] ピリジンおよびピロロ [3, 2-c] ピリジンが好ましく、

ピロロピリミジンでは、ピロロ [3, 4-d] ピリミジン、ピロロ [3, 2-d] ピリミジン、 [2, 3-d] ピリミジンのいずれでもよいが、ピロロ [3, 4-d] ピリミジンが好ましく、

ピリドピリミジンでは、ピリド [2, 3-d] ピリミジン、ピリド [3, 2-d] ピリミジン、ピリド [3, 4-d] ピリミジン、ピリド [4, 3-d] ピリミジン、ピリド [1, 2-a] ピリミジンの

いずれでもよいが、ピリド [3, 4-d] ピリミジンおよびピリド [4, 3-d] ピリミジンが好ましく、

ピラノチアゾールでは、ピラノ [2, 3-d] チアゾール、ピラノ [4, 3-d] チアゾール、ピラノ [3, 4-d] チアゾール、ピラノ [3, 2-d] チアゾールのいずれでもよいが、ピラノ [4, 3-d] チアゾールおよびピラノ [3, 4-d] チアゾールが好ましく、

フロピリジンでは、フロ [2, 3-b] ピリジン、フロ [2, 3-c] ピリジン、フロ [3, 2-c] ピリジン、フロ [3, 4-c] ピリジン、フロ [3, 4-c] ピリジンのいずれでもよいが、フロ [2, 3-c] ピリジンおよびフロ [3, 2-c] ピリジンが好ましく、

オキサゾロピリジンでは、オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン、オキサゾロ [4, 5-c] ピリジン、オキサゾロ [5, 4-b] ピリジン、オキサゾロ [5, 4-c] ピリジン、オキサゾロ [3, 4-a] ピリジン、オキサゾロ [3, 2-a] ピリジンのいずれでもよく、オキサゾロ [4, 5-c] ピリジン およびオキサゾロ [5, 4-c] ピリジンが好ましく、

オキサゾロピリダジンでは、オキサゾロ [4, 5-c] ピリダジン、オキサゾロ [4, 5-d] ピリダジン、オキサゾロ [5, 4-c] ピリダジン、オキサゾロ [3, 4-b] ピリダジンのいずれでもよいが、オキサゾロ [4, 5-d] ピリダジンが好ましく、

ピロロチアゾールでは、ピロロ [2, 1-b] チアゾール、ピロロ [1, 2-c] チアゾール、ピロロ [2, 3-d] チアゾール、ピロロ [3, 2-d] チアゾールのいずれでもよく、ピロロ [3, 4-d] チアゾールが好ましく、

ピロロオキサゾールでは、ピロロ [2, 1-b] オキサゾール、ピロロ [1, 2-c] オキサゾール、ピロロ [2, 3-d] オキサゾール、ピロロ [3, 2-d] オキサゾール、ピロロ [3, 4-d] オキサゾールのいずれでもよいが、ピ

ロロ[3, 4-d] オキサゾールが好ましい。

また、これらの複素環式基のうち、含窒素複素環式基では、Nーオキシドとなってもよい。なお、上記の置換基がQ<sup>2</sup>と結合する位置は、特に限定されない。

上記の飽和もしくは不飽和の5~6員の環状炭化水素基、飽和もしくは不飽和 の5~6員の複素環式基、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化 水素基、または飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基は、 それぞれ1~3個の置換基を有することもあり、その置換基としては、水酸基、 フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子のハロゲン原子、ハロゲン原子が 1個~3個置換したハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミジノ基、ヒ ドロキシアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1~6のアルキル基 (以下、C,-C。アルキル基といい、直鎖状、分枝状および環状のものを意味す る;例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、tertーブチル基などの 直鎖または分枝状のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、 シクロペンチル基、1-メチルシクロプロピル基などの $C_3-C_6$ シクロアルキル 基)、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル $C_1 - C_6$ アルキル基(例えば、シクロプロピルメ チル基など)、ヒドロキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基(例えば、ヒドロキシエチル基、 1,  $1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル基など)、<math>C_1-C_6$ アルコキシ基(例 えば、メトキシ基、エトキシ基など)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル 基、カルボキシル基、C2-C6カルボキシアルキル基(例えば、カルボキシメチ ル基など)、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基(例えば、メト キシカルボニルメチル基、 t e r t - ブトキシカルボニルメチル基など)、 C, -C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル基(例 えば、ピニル基、アリル基など)、 $C_2-C_6$ のアルキニル基(例えば、エチニル 基、プロピニル基など)、 $C_2-C_6$ アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシ カルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基な ど)、アミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基(例えば、アミノメチル基、アミノエチル基な

ど)、 $C_1-C_6$ アルキルアミノ $C_1-C_6$ アルキル基(例えば、N-メチルアミノメチル基など)、 $C_1-C_6$ ジアルキルアミノ $C_1-C_6$ アルキル基(例えば、N, N-ジメチルアミノメチル基、N, N-ジエチルアミノメチル基など)、

 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニルアミノ $C_1 - C_6$ アルキル基(例えば、メトキシカ ルボニルアミノエチル基、tert-ブトキシカルボニルアミノエチル基な ど)、C」-C。アルカノイル基(例えば、ホルミル基、アセチル基、メチルプロ ピオニル基、シクロペンタンカルボニル基など)、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルカノイルアミノ C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキル基(例えば、アセチルアミノメチル基など)、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキ ルスルホニル基(例えば、メタンスルホニル基など)、C,-C。アルキルスルホ ニルアミノC」-C。アルキル基(例えば、メタンスルホニルアミノメチル基な ど)、カルパモイル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカル バモイル基、エチルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、tert-プチルカルバモイル基など)、N、N-ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキル)カルバモイル基 (例えば、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、メチルエチルカ ルバモイル基など)、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキルアミノ基(例えば、N-メチルアミノ 基、N-エチルアミノ基など)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジアルキルアミノ基(例えば、N, N ージメチルアミノ基、N、Nージエチルアミノ基、NーメチルーNーエチルアミ ノ基など)、1個または同種もしくは異種の2個の窒素、酸素または硫黄原子を 含む5~6員の複素環式基(例えば、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラ ジニル基、モルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、テトラヒドロピラニ ル基など)、および上記の5~6員の複素環式基-C,-C,アルキル基(例え ば、モルホリノメチル基など)等を挙げることができる。Q¹の具体的な例を示 すならば、5-メチルー4、5、6、7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c] ピリジン-2-イル基、4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c] ピリジン-2-イル基、5-シクロプロピル-4,5,6,7-テトラヒドロチ

アゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル基、5-カルボキシメチル-4,5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-イル基、5-ブチ ルー4, 5, 6, 7ーテトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジンー2ーイル 基、5-(4-ピリジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4c] ピリジン-2-イル基、5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾ ロ[4,5-c] ピリジン-2-イル基、6-メチル-4,5,6,7-テトラ ヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル基、5-メチル-4,5,6, 7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-c] ピリジン-2-イル基、5-メチル -4.6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]チアゾールー2-イル基、 5. 7-ジヒドロー6-メチルピロロ[3,4-d] ピリミジン-2-イル基、 5, 6-ジメチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-d] ピリ ダジン-2-イル基、5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサ ゾロ「4.5-d] ピリダジン-2-イル基、5-ジメチルアミノ-4.5. 6, 7-テトラヒドロベンゾ [d] チアゾール-2-イル基、5-(4-ピリジ (1, 1) (1, 2) ル基、6、7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d] チアゾール-2-イル基 等の2環性複素環式基、4-(4-ピリジル)フェニル基等を挙げることができ る。ただし、これらの例は、何らQ¹について限定するものではない。

<基口2について>

基Q<sup>2</sup>は、

単結合、

直鎖状もしくは分枝状の炭素数  $1\sim6$  のアルキレン基、 直鎖状もしくは分枝状の炭素数  $2\sim6$  のアルケニレン基、 直鎖状もしくは分枝状の炭素数  $2\sim6$  のアルキニレン基、 基-N ( $R^3$ ) -

(基中、R³は水素原子またはアルキル基を意味する。)、

基-N(R4)-(CH,)m-

(基中、 $R^4$ は水素原子またはアルキル基を意味し、mは $1\sim6$ の整数を意味する。)、

置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5~6員の環状炭化水素 基、

置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5~6員の複素環式基、 置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮 合炭化水素基、または

置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮 合複素環式基を意味する。

基Q<sup>2</sup>において、直鎖状もしくは分枝状の炭素数 1 ~ 6 のアルキレン基としては、例えば、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基等を挙げることができる。

直鎖状もしくは分枝状の炭素数2~6のアルケニレン基としては、例えば、ビニレン基、プロペニレン基、プテニレン基およびペンテニレン基等を挙げることができる。なお、二重結合の位置は特に限定されるものではない。

直鎖状もしくは分枝状の炭素数2~6のアルキニレン基としては、エチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基、ペンチニレン基、ヘキシニレン基等を挙げることができる。なお、三重結合の位置は特に限定されるものではない。

基-N(R³) -におけるR³は、水素原子またはアルキル基であるが、アルキル基としては、直鎖状、分枝状、もしくは環状の炭素数1~6のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基等を挙げることができる。

基-N( $R^4$ )-( $CH_2$ )m-における $R^4$ は、水素原子またはアルキル基であるが、アルキル基としては、直鎖状、分枝状、もしくは環状の炭素数  $1\sim6$  のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロ

ピル基等を挙げることができ、mは $1\sim6$ の整数であるが、 $1\sim3$ の整数が好ましい。

2価の飽和もしくは不飽和の5~6員の環状炭化水素基とは、一般式(1)中のQ<sup>4</sup>の説明において記載した飽和もしくは不飽和の5~6員の環状炭化水素が2価の基となったものを意味し、具体的な例としては、シクロヘキシレン基、シクロヘキセニレン基、フェニレン基等を挙げることができ、シクロヘキシレン基およびフェニレン基が好ましい。

2価の飽和もしくは不飽和の5~6員の複素環式基とは、一般式(1)中のQ<sup>4</sup>の説明において記載した飽和もしくは不飽和の5~6員の複素環が2価の基となったものを意味し、具体的な例としては、フラン、ピロール、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、オキサゾリジン、チアゾール、チアジアゾール、フラザン、ピラン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、オキサジン、オキサジアジン、モルホリン、チアジン、チアジアジン、チオモルホリン、テトラゾール、トリアゾール、トリアジン等が2価の基となったものを挙げることができ、中でもピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、チアジアゾール、フラザン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、トリアゾールおよびトリアジンが2価の基となったものを好ましい例として挙げることができる。

2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基としては、一般式(1)中のQ<sup>4</sup>の説明において記載した飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素が2価の基となったものを意味し、具体的な例としては、インデン、インダン、ナフタレン、テトラヒドロナフタレン、アントラセン、フェナントレン等が2価の基となったものを挙げることができ、インダンおよびナフタレンが2価の基となったものを好ましい例として挙げることができる。

2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基としては、

一般式(1)中のQ'の説明において記載した飽和もしくは不飽和の2環性また は3環性の縮合複素環が2価の基となったものを意味し、具体的な例としては、 ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、イソインドール、インダゾー ル、キノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリ ン、キナゾリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、キノキサリ ン、テトラヒドロキノキサリン、シンノリン、テトラヒドロシンノリン、インド リジン、テトラヒドロインドリジン、ベンゾチアゾール、テトラヒドロベンゾチ アゾール、ナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、チエノピリジン、テトラ ヒドロチエノピリジン、チアゾロピリジン、テトラヒドロチアゾロピリジン、チ アゾロピリダジン、テトラヒドロチアゾロピリダジン、ピロロピリジン、ジヒド ロピロロピリジン、テトラヒドロピロロピリジン、ピロロピリミジン、ジヒドロ ピロロピリミジン、ジヒドロピリドキナゾリン、ピラノチアゾール、ジヒドロピ ラノチアゾール、フロピリジン、テトラヒドロフロピリジン、オキサゾロピリジ ン、テトラヒドロオキサゾロピリジン、オキサゾロピリダジン、テトラヒドロオ キサゾロピリダジン、ピロロチアゾール、ジヒドロピロロチアゾール、ピロロオ キサゾール、ジヒドロピロロオキサゾール等が2価の基となったものを挙げるこ とができ、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、インダゾール、キノ リン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ベンゾチアゾール、ナフチリ ジン、チエノピリジン、チアゾロピリジン、テトラヒドロチアゾロピリジン、チ アゾロピリダジン、ピロロピリジン、テトラヒドロピロロピリジン、ピリドピリ ミジン、ピラノチアゾール、ジヒドロピラノチアゾール、フロピリジン、オキサ ゾロピリジン、オキサゾロピリダジン、ピロロチアゾール、ジヒドロピロロチア ゾール、ピロロオキサゾールおよびジヒドロピロロオキサゾールが2価の基とな ったものを好ましい例として挙げることができる。上記の縮合複素環式基におけ る縮合の形式には特に制限はなく、例えばナフチリジンでは、1,5-、1,6 -, 1, 7-, 1, 8-, 2, 6-, 2, 7-

チエノピリジンでは、チエノ[2,3-b]ピリジン、チエノ[2,3-c]ピ リジン、チエノ[3, 2-b] ピリジン、チエノ[3, 2-c] ピリジン、チエ ノ [3, 4-b] ピリジン、チエノ [3, 4-c] ピリジンのいずれでもよく、 チアゾロピリジンでは、チアゾロ[4,5-b]ピリジン、チアゾロ[4,5c] ピリジン、チアゾロ[5, 4-b] ピリジン、チアゾロ[5, 4-c] ピリ ジン、チアゾロ[3, 4-a] ピリジン、チアゾロ[3, 2-a] ピリジンのい ずれでもよく、チアゾロピリダジンでは、チアゾロ[4,5-c] ピリダジン、 チアゾロ [4, 5-d] ピリダジン、チアゾロ [5, 4-c] ピリダジン、チア ゾロ[3, 2-b] ピリダジンのいずれでもよく、ピロロピリジンでは、ピロロ [2, 3-b] ピリジン、ピロロ[2, 3-c] ピリジン、ピロロ[3, 2b] ピリジン、ピロロ [3, 2-c] ピリジン、ピロロ [3, 4-b] ピリジ ン、ピロロ[3,4-c] ピリジンのいずれでもよく、ピロロピリミジンでは、 ピロロ[3, 4-d] ピリミジン、ピロロ[3, 2-d] ピリミジン、ピロロ [2, 3-d] ピリミジンのいずれでもよく、ピリドピリミジンでは、ピリド [2, 3-d] ピリミジン、ピリド [3, 2-d] ピリミジン、ピリド [3, 4 -d] ピリミジンいずれでもよく、ピラノチアゾールでは、ピラノ [2, 3d] チアゾール、ピラノ [4, 3-d] チアゾール、ピラノ [3, 4-d] チア ゾール、ピラノ [3, 2-d] チアゾールのいずれでもよく、フロピリジンで は、フロ[2, 3-b] ピリジン、フロ[2, 3-c] ピリジン、フロ[3, 2 -b] ピリジン、フロ [3, 2-c] ピリジン、フロ [3, 4-b] ピリジン、 フロ[3,4-c] ピリジンのいずれでもよく、オキサゾロピリジンでは、オキ サゾロ [4, 5-b] ピリジン、オキサゾロ [4, 5-c] ピリジン、オキサゾ ロ[5,4-b] ピリジン、オキサゾロ[5,4-c] ピリジン、オキサゾロ [3, 4-a] ピリジン、オキサゾロ[3, 2-a] ピリジンのいずれでもよ く、オキサゾロピリダジンでは、オキサゾロ [4,5-c] ピリダジン、オキサ ゾロ[4,5-d] ピリダジン、オキサゾロ[5,4-c] ピリダジン、オキサ

ゾロ [3, 4-b] ピリダジンのいずれでもよく、ピロロチアゾールでは、ピロロ[2, 1-b] チアゾール、ピロロ[1, 2-c] チアゾール、ピロロ[3, 2-d] チアゾール、ピロロ[3, 4-d] チアゾールのいずれでもよく、ピロロオキサゾールでは、ピロロ[2, 1-b] オキサゾール、ピロロ[1, 2-c] オキサゾール、ピロロ[2, 3-d] オキサゾール、ピロロ[3, 2-d] オキサゾール、ピロロ[3, 4-d] オキサゾール、ピロロ[3, 4-d] オキサゾールのいずれでもよく、またこれらの縮合形式以外のものでもよい。

上記の2価の飽和もしくは不飽和の5~6員の環状炭化水素基、2価の飽和も しくは不飽和の5~6員の複素環式基、2価の飽和もしくは不飽和の2環性また は3環性の縮合炭化水素基、および2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3 **環性の縮合複素環式基とは、それぞれ1~3個の置換基を有することもあり、そ** の置換基としては、水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子のハ ロゲン原子、ハロゲン原子が1個から3個置換したハロゲノアルキル基、アミノ 基、シアノ基、アミノアルキル基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、直鎖 状、分枝状もしくは環状の炭素数1~6のアルキル基(例えば、メチル基、エチ ル基など)、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1~6のアルコキシ基(例え ば、メトキシ基、エトキシ基など)、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2~ 7のアルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基(例えば、メトキシカルボニ ルアミジノ基、エトキシカルポニルアミジノ基など)、直鎖状、分枝状もしくは 環状の炭素数2~6のアルケニル基(例えば、ビニル基、アリル基など)、直鎖 状もしくは分枝状の炭素数2~6のアルキニル基(例えば、エチニル基、プロピ ニル基など)、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2~6のアルコキシカルボ ニル基(例えば、メトキシカルポニル基、エトキシカルポニル基など)およびカ ルバモイル基等を挙げることができる。

上記のQ<sup>2</sup>のうち、好ましい基としては、単結合、炭素数1~2のアルキレン 基、炭素数2のアルケニレン基、炭素数2のアルキニレン基、基-NH-、

基一N( $R^4$ )~( $CH_2$ ) $_2$ ~、置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 5~6 員の環状炭化水素基、置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 5~6 員の複素環式基および置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合複素環式基が好ましく、中でも単結合、シクロヘキシレン基やフェニレン基等の 2 価の飽和もしくは不飽和の 5~6 員の環状炭化水素基、チアゾールやピペリジン等の複素環が 2 価の基となったものがより好ましい。

さらに、基Q<sup>1</sup>が、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基である場合には、基Q²は単結合が好ましい。ここで、Q²が単結合とは、一般式(1)

$$Q^1-Q^2-C$$
 (=O)  $-N$  ( $R^1$ )  $-Q^3-N$  ( $R^2$ )  $-T^1-Q^4$  (1)   
[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ および $T^1$ は、前記と同じものを示す。] が、下記の一般式(1′)

$$Q^{1}-C (=O) -N (R^{1}) -Q^{3}-N (R^{2}) -T^{1}-Q^{4}$$
 (1')

[式中、 $Q^1$ は、上記の2 環性または3 環性の縮合炭化水素基、または2 環性または3 環性の縮合複素環式基を示し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ および $T^1$ は、前記と同じものを示す。]

となることを意味する。

具体的に述べるならば、基Q¹が、

置換基を有することもあるチエノピリジル基、

置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基、

置換基を有することもあるチアゾロピリジル基、

置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基、

置換基を有することもあるチアゾロピリダジニル基、

置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリダジニル基、

置換基を有することもあるピラノチアゾリル基、

置換基を有することもあるジヒドロピラノチアゾリル基、

置換基を有することもあるフロピリジル基、

置換基を有することもあるテトラヒドロフロピリジル基、

置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、

置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリジル基、

置換基を有することもあるピロロピリジル基、

置換基を有することもあるジヒドロピロロピリジル基、

置換基を有することもあるテトラヒドロピロロピリジル基、

置換基を有することもあるピロロピリミジニル基、

置換基を有することもあるジヒドロピロロピリミジニル基、

置換基を有することもあるオキサゾロピリダジニル基、

置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、

置換基を有することもあるピロロチアゾリル基、

置換基を有することもあるジヒドロピロロチアゾリル基、

置換基を有することもあるピロロオキサゾリル基、

置換基を有することもあるジヒドロピロロオキサゾリル基、

置換基を有することもあるベンゾチアゾリル基、

置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾチアゾリル基、

置換基を有することもある4, 5, 6, 7-テトラヒドロー5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基、

または置換基を有することもある5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアプロピリダジニル基であり;

基Q2が単結合であるものが好ましい。

また、基Q<sup>1</sup>が、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5~6員の

環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の $5\sim6$ 員の複素環式基である場合には、基 $Q^2$ が、置換基を有することもある2 価の飽和 もしくは不飽和の $5\sim6$  員の環状炭化水素基または置換基を有することもある2 価の飽和もしくは不飽和の $5\sim6$  員の複素環式基であるのが好ましく、基 $Q^1-Q^2$ としては、 $5-(4-{\rm Cl}\,{\rm U}\,{\rm Si}\,{\rm U})$  チアゾリル基、 $1-(4-{\rm Cl}\,{\rm U}\,{\rm Si}\,{\rm U})$  ピペリジニル基などを好ましい例として挙げることができる。

<基Q³について>

基Q³は

(基中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、各々独立に水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、アルキル基、アルカール基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルメルボニルアルキル基、カルバモイル基、アルコキシカルボニルメルボニルアルキル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイルメルカルバモイルアルキル基、N-アルキルカルバモイルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基またはヘテロアリールアルキル基を示す。)、または

下記の基

(基中、Q<sup>5</sup>は炭素数1~8のアルキレン基または炭素数2~8のアルケニレン

#### 基を示し;

R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は、Q<sup>5</sup>を含む環上の炭素原子上に置換し、各々独立して水素原 子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲ ノアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、N - アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル 基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アルコキシイミ ノ基、ヒドロキシイミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキ シアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル 基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカ ルボニルアルキルアミノ基、カルボキシアルキルアミノ基、アルコキシカルボニ ルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキ ル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置 換基を有してもよいN. N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバ モイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アル キルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、 N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル 基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカ ルバモイルアルキル基、1~3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾ イル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有し てもよい3~6員の含窒素複素環カルポニル基、カルバモイルアルキル基、アル キル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキ ル基上に置換基を有してもよいN、N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、カ ルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、 N. N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3~ 6員の含窒素複素環カルボニルアルキル基、置換基を有してもよい3~6員の含 窒素複素環カルポニルオキシアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロア

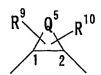
リール基、ヘテロアリールアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリールスルホニルアミノアルキル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニルを、アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基、オキソ基、カルバモイルオキシ基、アラルキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシールオキシアルキル基等を示すか、あるいは、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は一緒になって炭素数1~5のアルキレン基、炭素数2~5のアルケニレン基、炭素数1~5のアルキレンジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を示す。)を示す。

上記の置換基R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>について詳細に説明する。ハロゲン原子 とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。アルキル基と しては、直鎖状、分枝状もしくは環状のC」-C。アルキル基(例えば、メチル 基、シクロプロピル基、イソブチル基など)が挙げられ、ハロゲノアルキル基と しては、上記のアルキル基に1~3個のハロゲン原子が置換したもの(例えば、 クロロメチル基、1-ブロモエチル基、トリフルオロメチル基など)が挙げられ る。シアノアルキル基としては、上記のC,-C,アルキル基に1個のシアノ基が 置換したもの(例えば、シアノメチル基、1-シアノエチル基など)が挙げられ る。アルケニル基としては二重結合1個を有する直鎖状または分枝状の炭素数2 ~6のもの(例えば、ビニル基、アリル基など)が挙げられる。アルキニル基と しては三重結合1個を有する直鎖状または分枝状の炭素数2~6のもの(例え ば、エチニル基、プロピニル基など)が挙げられる。アシル基としては、C<sub>1</sub>-C。のアルカノイル基(例えば、ホルミル基、アセチル基など)、ベンゾイル 基、ナフトイル基等のC,-C,アロイル基、または上記のC,-C,アルカノイル 基にC<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>アリール基1個が置換したアリールアルカノイル基(例えば、フェ ナセチル基など)が挙げられる。アシルアルキル基としては、上記のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ア ルキル基に上記のアシル基1個が置換したもの(例えば、アセチルメチル基な

ど) が挙げられる。アルコキシ基としては、直鎖状、分枝状もしくは環状のC<sub>1</sub> - C。アルコキシ基(例えば、メトキシ基、シクロプロポキシ基、イソプロポキ シ基など) が挙げられる。アルコキシアルキル基としては、上記のC<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アル キル基に上記のC,-C。アルコキシ基1個が置換したもの(例えば、メトキシメ チル基、エトキシメチル基など)が挙げられる。ヒドロキシアルキル基として は、上記のC,-C。アルキル基に1個の水酸基が置換したもの(例えば、ヒドロ キシメチル基、1-ヒドロキシエチル基など)が挙げられる。カルボキシアルキ ル基としては、上記のC,-C,アルキル基に1個のカルポキシル基が置換したも の(例えば、カルボキシメチル基、1-カルボキシエチル基など)が挙げられ る。アルコキシカルボニル基としては、上記のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基とカルボニ ル基から構成される基(例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基な ど)が挙げられる。アルコキシカルボニルアルキル基としては、上記のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル基に上記のアルコキシカルボニル基1個が置換したもの(例えば、メト キシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルエチル基など)が挙げられる。カ ルバモイルアルキル基としては、上記のC,-C,アルキル基にカルバモイル基が 置換した基(例えば、カルバモイルメチル基、カルバモイルエチル基)が挙げられ る。N-アルキルカルバモイル基としては、上記のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基1個が置 換したカルバモイル基(例えば、N-メチルカルバモイル基、N-イソプロピル カルバモイル基、N-シクロプロピルカルバモイル基など)が挙げられる。N, N-ジアルキルカルバモイル基としては、同種もしくは異種の上記のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ア ルキル基2個が置換したカルバモイル基(例えば、N, N-ジメチルカルバモイ ル基、N-エチル-N-メチルカルバモイル基など)が挙げられる。N-アルキ ルカルバモイルアルキル基としては、上述のN-アルキルカルバモイル基が上述 のC,-C,アルキル基に置換した基(例えば、N-メチルカルバモイルメチル 基、N-メチルカルバモイルエチル基など)が挙げられる。N, N-ジアルキル カルバモイルアルキル基としては、上述のN、N-ジアルキルカルバモイル基が

上述の $C_1$ - $C_6$ アルキル基に置換した基(例えば、N, N-ジメチルカルバモイルメチル基、N, N-ジメチルカルバモイルエチル基など)が挙げられる。ヘテロアリール基としては、一般式(1)の $Q^4$ の説明にあるヘテロアリール基と同じものが挙げられる。ヘテロアリールアルキル基としては、上記の $C_1$ - $C_6$ アルキル基に上記のヘテロアリール基1個が置換したもの(例えば、チエニルメチル基、ピリジルエチル基など)が挙げられる。アリール基としては、フェニル基、ナフチル基等の炭素数 $6\sim14$ のものが挙げられ、アリール基には、上記の $C_1$ - $C_6$ アルキル基、上記の $C_1$ - $C_6$ アルカノイル基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、上記の $C_2$ - $C_6$ アルケニル基、上記の $C_2$ - $C_6$ アルキニル基、上記のアルコキシカルボニル基等から選ばれる $1\sim3$ 個の基が置換していてもよい。アラルキル基としては、上記の $C_1$ - $C_6$ アルキル基に上記の $C_6$ - $C_{14}$ アリール基1個が置換したもの(例えば、ベンジル基、フェネチル基など)が挙げられる。なお、上記の説明において、置換位置は特に限定されない。

続いて下記の基について、詳細に説明する。



(基中、Q<sup>5</sup>、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は、前記と同じものを示し、1 および 2 は位置を示す。)

上記の基 $Q^5$ を有する環状構造の部分は、1個の二重結合を有してもよい $3\sim 10$ 員の2価の環状炭化水素基であるが、 $3\sim 8$ 員の2価の環状炭化水素基が好ましく、 $5\sim 7$ 員の2価の環状炭化水素基がより好ましい。中でも、 $Q^5$ がアルキレン基であるものが好ましい。また、この環状炭化水素基は、1位と2位との関係においてシスおよびトランス構造をとり得るが、5員の場合にはトランスが好ましく、 $6\sim 7$ 員の場合にはシスおよびトランスの両方とも好ましい。

続いて、上記の置換基R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>について詳細に説明する。

アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル 基、シアノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、アルコキシ基、アルコキ シアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカル ボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテ ロアリール基およびヘテロアリールアルキル基は、R5、R6、R7およびR8に関 する上記の説明と同じものを示す。置換基を有してもよいアシルアミノ基として は、上記のアシル基がアミノ基に置換したもの(例えば、ホルミルアミノ基、ア セチルアミノ基など)の他に、アシル基上にハロゲン原子、水酸基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ア ルコキシ基、アミノ基、N-C,-C。アルキルアミノ基、N, N-ジ-C,-C。 アルキルアミノ基、カルボキシル基、C,-C,アルコキシカルボニル基等が1な いし複数個置換したアシル基(例えば、2-メトキシアセチルアミノ基、3-アミノプロピオニルアミノ基など)が挙げられる。アシルアミノアルキル基とし ては、上記のアシルアミノ基が上記のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基に置換したもの(例え ば、ホルミルアミノメチル基、アセチルアミノメチル基など)が挙げられる。ア ミノアルキル基としては、上記のC,-C,アルキル基にアミノ基が1個置換した もの(例えば、アミノメチル基、1-アミノエチル基など)が挙げられる。N-アルキルアミノアルキル基としては、アミノーC,-C。アルキル基の窒素原子上 にC,-C,アルキル基1個が置換したもの(例えば、N-メチルアミノメチル 基、N-メチルアミノエチル基など)が挙げられる。N、N-ジアルキルアミノ アルキル基としては、アミノーC,-C,アルキル基の窒素原子上にC,-C,アル キル基2個が置換したもの(例えば、N, N-ジメチルアミノメチル基、N-エ チルーN-メチルアミノエチル基など)が挙げられる。N-アルケニルカルバモ イル基としては、直鎖状もしくは分枝状のC,-C,アルケニル基がカルバモイル 基に置換したもの(例えば、アリルカルバモイル基など)が挙げられる。N-ア ルケニルカルバモイルアルキル基としては、上記のN-アルケニルカルバモイル

基がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基に置換したもの(例えば、アリルカルバモイルエチル基 など)が挙げられる。N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基としては、 上記のN-アルケニルカルバモイル基の窒素原子上に直鎖状もしくは分枝状の C」-C。アルキル基が置換したもの(例えば、N-アリル-N-メチルカルバモ イル基など) が挙げられる。N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキ ル基としては、上記のN-アルケニルカルバモイルアルキル基の窒素原子上に直 鎖状もしくは分枝状のC,-C。アルキル基が置換したもの(例えば、N-アリル -N-メチルカルバモイルメチル基など)が挙げられる。N-アルコキシカルバ モイル基としては、直鎖状もしくは分枝状のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基がカルバモイ ル基に置換したもの(例えば、メトキシカルバモイル基など)が挙げられる。N -アルコキシカルバモイルアルキル基としては、上記のN-アルコキシカルバモ イル基が直鎖状もしくは分枝状のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基に置換したもの(例えば、 メトキシカルバモイルメチル基など)が挙げられる。N-アルキルーN-アルコ キシカルバモイル基としては、直鎖状もしくは分枝状のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基お よび $C_1 - C_6$ アルキル基がカルバモイル基に置換したもの(例えば、N-エチル - N-メトキシカルバモイル基など)が挙げられる。 N-アルキル-N-アルコ キシカルバモイルアルキル基としては、上記のN-アルキル-N-アルコキシカ ルバモイル基が直鎖状もしくは分枝状のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基に置換したもの(例 えば、N-エチル-N-メトキシカルバモイルメチル基など)が挙げられる。1 ~3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基としては、カルバゾ イル基の他に、1~3個の直鎖状もしくは分枝状のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基が置換し たカルバゾイル基(例えば、1-メチルカルバゾイル基、1,2-ジメチルカル バゾイル基など) が挙げられる。アルキルスルホニル基としては、直鎖状もしく は分枝状のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル基(例えば、メタンスルホニル基など) が挙げられる。アルキルスルホニルアルキル基としては、上述のアルキルスルホ ニル基が直鎖状もしくは分枝状のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基に置換したもの(例えば、

メタンスルホニルメチル基など)が挙げられる。アルコキシイミノ基としては、 C.-C.アルコキシイミノ基(例えば、メトキシイミノ基、エトキシイミノ基な ど)が挙げられる。アルコキシカルボニルアルキルアミノ基としては、アミノ基 に上記のアルコキシカルボニルアルキル基1個が置換したもの(例えば、メトキ シカルボニルメチルアミノ基、エトキシカルボニルプロピルアミノ基など)が挙 げられる。カルボキシアルキルアミノ基としては、アミノ基に上記のカルボキシ アルキル基が1個置換したもの(例えば、カルボキシメチルアミノ基、カルボキ シエチルアミノ基など)が挙げられる。アルコキシカルボニルアミノ基として は、アミノ基に上記のアルコキシカルボニル基1個が置換したもの(例えば、メ トキシカルボニルアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基など)が挙 げられる。アルコキシカルボニルアミノアルキル基としては、上記のアルキル基 に上記のアルコキシカルボニルアミノ基1個が置換したもの(例えば、メトキシ カルボニルアミノメチル基、tert‐ブトキシカルボニルアミノエチル基な ど)が挙げられる。アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモ イル基は、ヒドロキシ基、アミノ基、N-C,-C。アルキルアミノ基、アミジノ 基、ハロゲン原子、カルボキシル基、シアノ基、カルバモイル基、C,-C,アル コキシ基、C,-C。アルカノイル基、C,-C。アルカノイルアミノ基、C,-C。ア ルキルスルホニルアミノ基等で置換基されていてもよい直鎖状、分枝状もしくは 環状のC,-C。アルキル基で置換されたカルバモイル基を示し、例えば、N-メ チルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N-イソプロピルカルバモイ ル基、N-シクロプロピルカルバモイル基、N-(2-ヒドロキシエチル)カル バモイル基、N-(2-フルオロエチル)カルバモイル基、N-(2-シアノエ チル) カルバモイル基、N-(2-メトキシエチル) カルバモイル基、N-カル ボキシメチルカルバモイル基、N-(2-アミノエチル)カルバモイル基、N-(2-アミジノエチル) カルバモイル基などを挙げることができる。 アルキル基 上に置換基を有してもよいN,N-ジアルキルカルバモイル基とは、ヒドロキシ

基、アミノ基、N-C,-C。アルキルアミノ基、アミジノ基、ハロゲン原子、カ ルボキシル基、シアノ基、カルバモイル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ア ルカノイル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルア ミノ基等で置換基されていてもよい直鎖状、分枝状もしくは環状のC.-C.アル キル基2個で置換されたカルバモイル基を示し、例えば、N. N-ジメチルカル バモイル基、N.Nージエチルカルバモイル基、NーエチルーNーメチルカルバ キイル基、N-イソプロピル-N-メチルカルバモイル基、N-(2-ヒドロキ シエチル) - N - メチルカルバモイル基、N, N - ビス (2 - ヒドロキシエチ ル) カルバモイル基、N, N-ビス(2-フルオロエチル) カルバモイル基、N - (2-シアノエチル) - N-メチルカルバモイル基、N-(2-メトキシエチ ル) -N-メチルカルバモイル基、N-カルボキシメチル-N-メチルカルバモ イル基、N、N-ビス(2-アミノエチル)カルバモイル基などを挙げることが できる。アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキ ル基としては、上述のアルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバ モイル基が直鎖状もしくは分枝状のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基に置換したもの(例え ば、N-メチルカルバモイルメチル基、N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモ イルメチル基など)が挙げられる。アルキル基上に置換基を有してもよいN.N - ジアルキルカルバモイルアルキル基としては、上述のアルキル基上に置換基を 有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基が直鎖状もしくは分枝状のC. - C。アルキル基に置換したもの(例えば、N, N-ジメチルカルバモイルメチ ル基、N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバモイルメチル基など) が挙げられる。

置換基を有してもよい3~6員の含窒素複素環カルボニル基は、飽和または不 飽和の含窒素複素環とカルボニル基から構成される基で、含窒素複素環とは少な くとも1~3個の窒素原子を含み、さらに酸素原子もしくはイオウ原子を含んで もよい3~6員の複素環を意味し、その複素環にはヒドロキシ基、ハロゲン原

子、アミノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基等の置換基があってもよく、具体的には、アジリジニルカルボニル基、アゼチジニルカルボニル基、3-ヒドロキシアゼチジニルカルボニル基、3-ヒドロキシアゼチジニルカルボニル基、ピロリジニルカルボニル基、3-ヒドロキシピロリジニルカルボニル基、3-フルオロピロリジニルカルボニル基、ピペリジニルカルボニル基、ピペラジニルカルボニル基、モルホリニルカルボニル基等を挙げることができる。

置換基を有してもよい3~6員の含窒素複素環カルボニルアルキル基としては、上記の置換基を有してもよい3~6員の含窒素複素環カルボニル基1個が上記のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基に置換したもの(例えば、アゼチジニルカルボニルメチル基、ピロリジニルカルボニルエチル基など)が挙げられる。

置換基を有してもよい  $3\sim6$  員の含窒素複素環カルボニルオキシアルキル基としては、上記の置換基を有してもよい  $3\sim6$  員の含窒素複素環カルボニル基と酸素原子から構成される  $3\sim6$  員の含窒素複素環カルボニルオキシ基 1 個が上記の $C_1-C_6$ アルキル基に置換したもの(例えば、ピペリジニルカルボニルオキシエチル基、モルホリニルカルボニルオキシメチル基など)が挙げられる。

カルバモイルアルキル基としては、カルバモイル基1個が上記のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基に置換したもの(例えば、カルバモイルメチル基、カルバモイルエチル基など)が挙げられる。

カルバモイルオキシアルキル基としては、カルバモイル基と酸素原子から構成されるカルバモイルオキシ基1個が上記の $C_1$ - $C_6$ アルキル基に置換したもの(例えば、カルバモイルオキシメチル基、カルバモイルオキシエチル基など)が挙げられる。

N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基としては、上記のアルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基と酸素原子から構成されるN-アルキルカルバモイルオキシ基1個が上記のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基に置換したもの(例えば、N-メチルカルバモイルオキシメチル基、N-メチルカルバモイル

オキシエチル基など)が挙げられる。

N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基としては、上記のアルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基と酸素原子から構成されるN, N-ジアルキルカルバモイルオキシ基1個が上記のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基に置換したもの(例えば、N, N-ジメチルカルバモイルオキシメチル基、N-エチル-N-メチルカルバモイルオキシエチル基など)が挙げられる。

アルキルスルホニルアミノ基としては、上記のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基を有するアルキルスルホニル基1個がアミノ基に置換したもの(例えば、メチルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基など)が挙げられる。

アリールスルホニルアミノ基としては、上記のアリール基を有するアリールス ルホニル基1個がアミノ基に置換したもの(例えば、フェニルスルホニルアミノ 基、ナフチルスルホニルアミノ基など)が挙げられる。

アルキルスルホニルアミノアルキル基としては、上記のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基に上記のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ基1個が置換したもの(例えば、メチルスルホニルアミノメチル基、メチルスルホニルアミノエチル基など)が挙げられる。

アリールスルホニルアミノアルキル基としては、上記のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基に上記のアリールスルホニルアミノ基1個が置換したもの(例えば、フェニルスルホニルアミノメチル基、ナフチルスルホニルアミノエチル基など)が挙げられる。

アルキルスルホニルアミノカルボニル基としては、上記のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ基とカルボニル基から構成される基(例えば、メチルスルホニルアミノカルボニル基など)が挙げられる。

アリールスルホニルアミノカルボニル基としては、上記のアリールスルホニル アミノ基とカルボニル基から構成される基(例えば、フェニルスルホニルアミノ

カルボニル基、ナフチルスルホニルアミノカルボニル基など)が挙げられる。

アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基としては、上記のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノカルボニル基が上記のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基に置換したもの(例えば、メチルスルホニルアミノカルボニルメチル基、イソプロピルスルホニルアミノカルボニルメチル基など)が挙げられる。

アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基としては、上記のアリールスルホニルアミノカルボニル基が上記のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基に置換したもの(例えば、フェニルスルホニルアミノカルボニルメチル基、ナフチルスルホニルアミノカルボニルメチル基など)が挙げられる。

アシルオキシ基は、上記のアシル基と酸素原子から構成される基(例えば、ホルミルオキシ基、アセチルオキシ基など)を意味する。

アシルオキシアルキル基としては、上記のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基に上記のアシルオキシ基が置換したもの(例えば、ホルミルオキシメチル基、アセチルオキシメチル基など)が挙げられる。

アラルキルオキシ基としては、上記のアリール基が上記のアルコキシ基に置換 した基(例えば、ベンジルオキシ基、ナフチルメトキシ基など)が挙げられる。

カルボキシアルキルオキシ基としては、上記のアルコキシ基にカルボキシル基が置換したもの(例えば、カルボキシメトキシ基、カルボキシエトキシ基など)が挙げられる。

アルキレン基としては、炭素数 1~5の直鎖状または分枝状のアルキレン基を 意味し、例えば、メチレン基、エチレン基、プロピレン基などが挙げられる。

アルケニレン基としては、二重結合を1個を有する炭素数2~5のアルケニレン基であり、例えば、ビニレン基、プロペニレン基などが挙げられる。アルキレンジオキシ基としては、例えば、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、プロピレンジオキシ基等の炭素数1~5のものが挙げられる。

カルポニルジオキシ基は、-O-C(=O)-O-で示される基である。な

お、上記の説明において、置換位置は特に限定されない。

これらのR<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>で示される置換基のうち、水素原子、水酸基、アルキル 基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ 基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、アミノアルキル基、N-アルキ ルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシル アルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アシルアミノアルキル基、 アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル 基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルア ルキル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキ ル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいNーアルキルカル バモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN、Nージアルキルカルバモ イル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル 基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アル キルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキルー N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1~3個のアルキル基で置 換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニ ルアルキル基、置換基を有してもよい3~6員の含窒素複素環カルボニル基、置 換基を有してもよい3~6員の含窒素複素環カルボニルオキシアルキル基、カル バモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイ ルオキシアルキル基、N、N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、アル キル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキ ル基上に置換基を有してもよいN、N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、ア ルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、オキソ基、 アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基等が好ましく、またRºとR¹ºが一緒に なったアルキレン基、アルケニレン基、アルキレンジオキシ基、カルボニルジオ

キシ基等が好ましい。

R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は、R<sup>9</sup>が水素原子であり、R<sup>10</sup>が上述の好ましい基として挙げた 置換基である場合が好ましい。その場合のR<sup>10</sup>としてより好ましい基は、水素原 子、水酸基、アルキル基、ハロゲン原子、ヒドロキシイミノ基、N-アルキルア ミノアルキル基、N.N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、置換基を有 してもよいアシルアミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキ シアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル 基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアミノ基、カルバ モイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、 アルキル基上に置換基を有してもよいN、N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アル ケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモ イルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキ シカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1 ~3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニ ル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3~6員の含窒素 複素環カルボニル基、置換基を有してもよい3~6員の含窒素複素環カルボニル オキシアルキル基、カルバモイルアルキル基、N.Nージアルキルカルバモイル オキシアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモ イルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN、N-ジアルキルカル バモイルアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ アルキル基、アシルオキシ基等が挙げられる。

さらに、これらの基のうち、R<sup>II</sup>として特に好ましい基としては、水素原子、水酸基、アルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシカルポニ

ルアミノ基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいNーアルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN、Nージアルキルカルバモイル基、Nーアルケニルカルバモイル基、Nーアルケニルカルバモイルアルキル基、NーアルケニルーNーアルキルカルバモイル基、NーアルケニルーNーアルキルカルバモイルを、NーアルケニルーNーアルキルカルバモイルを、Nーアルキルカルバモイルを、Nーアルキルカルバモイルを、Nーアルキルカルバモイルを、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルを、置換基を有してもよい3~6員の含窒素複素環カルボニル基、N、Nージアルキルカルバモイルオキシアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいNーアルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN、Nージアルキルカルバモイルアルキル本、アルキル基上に置換基を有してもよいN、Nージアルキルカルバモイルアルキルを、アルキルメルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アシルオキシ基等を挙げることができる。

N-シクロプロピルカルバモイル基、N-シクロプロピルメチルカルバモイル 基、N-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)カルバモイル基、N-(2 -ヒドロキシエチル) カルバモイル基、N-(2-フルオロエチル) カルバモイ ル基、N-(2-メトキシエチル)カルバモイル基、N-(カルボキシメチル) カルバモイル基、N-(2-アミノエチル)カルバモイル基、N-(2-アミジ ノエチル)カルバモイル基、N、N-ジメチルカルバモイル基、N、N-ジエチ ルカルバモイル基、N-エチル・N-メチルカルバモイル基、N-イソプロピル ーNーメチルカルバモイル基、NーメチルーNープロピルカルバモイル基、Nー (2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバモイル基、N-(2-フルオロエ チル) - N - メチルカルバモイル基、N. N - ビス (2 - ヒドロキシエチル) カ ルバモイル基、N. N-ピス(2-フルオロエチル)カルバモイル基、N-(2 ーメトキシエチル)-N-メチルカルバモイル基、N-カルボキシメチル-N-メチルカルバモイル基、N、N-ビス(2-アミノエチル)カルバモイル基、ア ゼチジノカルボニル基、3-メトキシアゼチジノカルボニル基、3-ヒドロキシ アゼチジノカルボニル基、ピロリジノカルボニル基、3-ヒドロキシピロリジノ カルボニル基、3-フルオロピロリジノカルボニル基、3、4-ジメトキシピロ リジノカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、ピペラジノカルボニル基、モル ホリノカルボニル基、Nーメチルカルバモイルメチル基、Nーメチルカルバモイ ルエチル基、N-エチルカルバモイルメチル基、N-(2-フルオロエチル)カ ルバモイルメチル基、N-(2-メトキシエチル) カルバモイルメチル基、N. N-ジメチルカルバモイルメチル基、N. N-ジメチルカルバモイルエチル基、 N- (2-フルオロエチル) - N-メチルカルバモイルメチル基、 N-(2-メトキシエチル)-N-メチルカルバモイルメチル基、N, N-ジメチルカルバ モイルオキシメチル基、2~(N-エチル-N-メチルカルバモイルオキシ) エ チル基、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、メチルスルホ ニルアミノメチル基、メチルスルホニルアミノエチル基等を挙げることができ

る。前述のように、 $R^9$ および $R^{10}$ は、 $R^9$ が水素原子であり、 $R^{10}$ が上述の具体的な置換基等である場合が好ましい。ただし、 $R^9$ および $R^{10}$ は、これらの具体的な置換基に何ら限定されるものではない。

基 $T^1$ は、カルボニル基またはスルホニル基であるが、基 $Q^1$ が2環性または3環性の縮合炭化水素基、または2環性または3環性の縮合複素環式基であり、基 $Q^2$ が単結合の場合、基 $T^1$ としてはカルボニル基が好ましい。

R¹およびR²は、各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示すが、好ましくは水素原子またはアルキル基であり、水素原子がより好ましい。

本発明の一般式(1)で表される化合物には、立体異性体あるいは不斉炭素原子に由来する光学異性体が存在することもあるが、これらの立体異性体、光学異性体及びこれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。

本発明の一般式(1)で表される化合物の塩としては、医薬的に許容し得る塩であれば特に限定されないが、具体的には、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、燐酸塩、硝酸塩および硫酸塩等の鉱酸塩類、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、2ーヒドロキシエタンスルホン酸塩およびpートルエンスルホン酸塩等の有機スルホン酸塩類、並びに酢酸塩、プロパン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩およびマンデル酸塩等の有機カルボン酸塩類等を挙げることができる。また、一般式(1)で表される化合物が酸性基を有する場合には、アルカリ金属イオンまたはアルカリ土類金属イオンの塩となってもよい。溶媒和物としては、医薬的に許容し得るものであれば特に限定されないが、具体的には、水和物、エタノール和物等を挙げることができる。また、一般式(1)中に窒素原子が存在する場合にはNーオキシド体となっていてもよい。

以下に、本発明のエチレンジアミン誘導体(1)の製造方法について説明する。

### [製造方法1]

一般式(1)で表されるエチレンジアミン誘導体、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドは、例えば下記の方法で製造することができる。

(式中における $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $R^1$ および $R^2$ は前記と同じものを示し、 $T^1$ はカルポニル基を示す。)

カルボン酸(3)を混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステル等に誘導し、ジアミン(2)と反応させることにより化合物(4)を製造し、得られた化合物(4)にカルボン酸(5)を同様な条件で反応させることにより、本発明の化合物(1)を製造することができる。上記の各工程の反応においては、ペプチド合成に通常使用される反応試薬や条件を準用すればよい。上記の混合酸無水物は、例えばクロロぎ酸エチル、クロロぎ酸イソブチル等のクロロぎ酸エステル類を塩基存在下にカルボン酸(3)と反応させれば製造できる。酸ハロゲン化物は、カルボン酸(3)を塩化チオニル、オキザリルクロリド等の酸ハロゲン化物で処理することにより製造できる。活性エステルには各種のものがあるが、例えばpーニトロフェノール等のフェノール類、NーヒドロキシベンゾトリアゾールあるいはNーヒドロキシスクシンイミドなどとカルボン酸(3)をN,N'ージシクロヘキシルカルボジイミドあるいはNー(3ージメチルアミノプロピル)ーN'ーエチルカルボジイミド塩酸塩などの縮合剤を用いて反応させれば製造でき

る。また、活性エステルは、カルボン酸(3)とペンタフルオロフェニル トリフルオロアセテートなどとの反応、カルボン酸(3)と1ーベンゾトリアゾリルオキシトリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスファイトとの反応、カルボン酸(3)とシアノホスホン酸ジエチルとの反応(塩入法)、カルボン酸(3)とトリフェニルホスフィンおよび2,2'ージピリジルジスルフィドとの反応(向山法)などによっても製造することができる。その様にして得たカルボン酸(3)の混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステルをジアミン(2)と適当な塩基存在下に不活性の溶媒中で−78℃~150℃で反応させることにより化合物(4)を製造することができる。得られた化合物(4)にカルボン酸(5)の混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステルを同様な条件で反応させることにより本発明の化合物(1)を製造することができる。化合物(4)とカルボン酸(5)との反応における試薬や反応条件は、ジアミン(2)とカルボン酸(3)との反応における試薬や反応条件と同様である。

上記の各工程に用いる具体的な塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、アルカリ金属アルコキシド、アルカリ金属水酸化物もしくは水素化物、またはnーブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなビスシリルアミンの有機金属塩基、またはピリジン、2,6ールチジン、コリジン、4ージメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、Nーメチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデクー7ーエン(DBU)のような有機塩基などを挙げることができる。

本反応に用いる不活性の溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩 化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、1,2-ジメト

キシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒、N, Nージメチルホルムアミド、N, Nージメチルアセトアミド、Nーメチルピロリジンー2ーオンなどのアミド系溶媒が挙げられ、これらに加えて場合によってはジメチルスルホキシド、スルホランなどのスルホキシド系溶媒、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン系溶媒などを使用することも可能である。

### [製造方法2]

本発明の化合物(1)は、下記の方法でも製造することができる。

$$\begin{array}{ccc} & & & & & & & & & \\ & & & & & & & & \\ & & & & & & & \\ & & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & &$$

$$\begin{array}{c}
Q^{1}-Q^{2}-CO_{2}H \\
\hline
 & (5) \\
\hline
 & Q^{1}-Q^{2}-CO-N(R^{1})-Q^{3}-N(R^{2})-Boc \\
\hline
 & (8)
\end{array}$$

$$Q^{4}-CO_{2}H$$

$$Q^{1}-Q^{2}-CO-N(R^{1})-Q^{3}-HNR^{2} \xrightarrow{(3)} Q^{1}-Q^{2}-CO-N(R^{1})-Q^{3}-N(R^{2})-T^{1}-Q^{4}$$
(9)
(1)

[式中における $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $R^1$ および $R^2$ は前記と同じものを示し、 $T^1$ はカルボニル基を示し、Bocはtertープトキシカルボニル基を示し、Boc-ONは2-(tert-プトキシカルボニルオキシイミノ)-2-フェニルアセトニトリルを示す。]

上記のように、ジアミン(2)をBoc-ON(6)で処理し、2つのアミノ 基の一方をtertープトキシカルボニル基で保護した化合物(7)を製造し、 得られた(7)にカルボン酸(5)を反応させて化合物(8)を製造し、続いて 酸で処理して化合物(9)とした後、カルボン酸(3)と反応させることにより

ところで、化合物(7)の t e r t ーブトキシカルボニル基は、他のアミノ基の保護基に代えることも可能である。その場合には、試薬(6)も他の試薬に代えて、それに応じた反応条件等を用いる必要がある。他のアミノ基の保護基としては、通常のアシル型保護基、すなわちアセチル基等のアルカノイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラ(またはオルト)ニトロベンジルオキシカルボニル基等のアリールメトキシカルボニル基、ベンゾイル基等のアロイル基、または2、4ージニトロベンゼンスルホニル基、オルトニトロベンゼンスルホニル基等のアリールスルホニル基を挙げることができる。これらの保護基は、アミノ基を保護する化合物の性質等に応じて取捨選択すればよく、それらの保護基の切断に際してもその保護基に応じた試薬や条件を選択すればよい。

## [製造方法3]

本発明の化合物(1)は、ジアミン(2)をスルホン酸ハロゲン化物(10)と反応させることにより製造することができる。

(式中における $Q^1$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $R^1$ および $R^2$ は前記と同じものを示し、 $T^1$ はスルホニル基を示し、Xはハロゲン原子を示す。)

ジアミン(2)とスルホン酸ハロゲン化物(10)を不活性溶媒中トリエチルアミン等の塩基存在下に−10℃~30℃で反応させることにより化合物(4)を製造することができる。不活性溶媒や塩基は製造方法1で述べたものから適宜選択して使用すればよい。得られた(4)を製造方法1で述べた試薬や条件を使用してカルボン酸(5)と縮合させることにより本発明の化合物(1)を製造することができる。なお、スルホン酸ハロゲン化物(10)は、適当な塩基存在下に公知の方法(WO96/10022、WO00/09480)またはそれに準ずる方法により合成することができる。

### [製造方法4]

また、本発明の化合物(1)は、下記の方法でも製造することができる。

$$Q^{4}-SO_{2}-X$$

$$Q^{1}-Q^{2}-CO-N(R^{1})-Q^{3}-HNR^{2} \xrightarrow{(10)} Q^{1}-Q^{2}-CO-N(R^{1})-Q^{3}-N(R^{2})-T^{1}-Q^{4}$$
(9)
(1)

(式中における $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $R^1$ 、 $R^3$ およびXは前記と同じものを示し、 $T^1$ はスルホニル基を示す。)

すなわち、アミン(9)をスルホン酸ハロゲン化物(10)と-10℃~

30℃で不活性溶媒中で塩基存在下に反応させることにより化合物(1)を製造することができる。不活性溶媒や塩基は製造方法1で述べたものから適宜選択して使用すればよい。

# [製造方法5]

本発明の化合物(1)には、Q3の部分が下記の基である場合、

$$R^9$$
  $Q^5$   $R^{10}$ 

(基中、R<sup>0</sup>、R<sup>10</sup>及びQ<sup>5</sup>は前記と同じものを示し、1 および 2 の数字は位置を示す。)

1 位と 2 位との関係が、トランス型とシス型の幾何異性体が存在する。以下に、シスおよびトランスの $Q^3$ の部分を有する化合物(1)の製造法について説明する。

## <トランス体の製造法>

(式中、Q<sup>5</sup>、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は前記と同じものを示す。)

環状アルケン(11)からトランスージオール(12a)の製造例としては、 例えばシクロヘキセンからトランスーシクロヘキサンジオールへの変換

(Organic Synthesis, 1955年, III巻, 217頁) などが知られている。また、トランスージオール(12a)からトランスージアミン(2a)の製造例として、トランスーシクロペンタンジオールからトランスーシクロペンタンジアミンへの変換(WO98/30574)などが報告されている。これらの報告に準じて、環状アルケン(11)からトランスージアミン(2a)を製造することができる。

上記の方法で製造したトランスージアミン(2 a)は、上述の製造方法1~4 の方法で、トランスの化合物(1)に導くことができる。

### <シス体の製造法>

(式中、Q<sup>5</sup>、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は前記と同じものを示す。)

環状アルケン(11)からシスージオール(12b)の製造例としては、シクロヘキセンからシスーシクロヘキサンジオールへの変換(J.Org. Chem.,1998年,63巻,6094頁)などが知られている。また、シスージオール(12b)からシスージアミン(2b)の製造例として、シスーシクロペンタンジオールからシスーシクロペンタンジアミンへの変換(WO98/30574)などが報告されている。これらの報告に準じて、シスージアミン(2b)を製造することができる。

上記の方法で製造したシスージアミン(2b)は、上述の製造方法1~4の方法で、シスの化合物(1)に導くことができる。

### [製造方法6]

上述のように、本発明の化合物(1)には、Q³の部分でトランス型とシス型である場合があり幾何異性体が存在するが、さらにそれぞれに光学異性体が存在し得る。以下に、光学活性体の製造法について説明する。

(式中、Q<sup>5</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は前記と同じものを示し、R<sup>50</sup>はアミノ基の保護基を示す。)

光学活性体の1, 2ートランス型のアミノアルコール誘導体(15)の製法に関しては、例えばシクロペンテンオキシドから光学活性体の1, 2ートランスー2ーアミノシクロペンタノールの製法あるいはシクロヘキセンオキシドから光学活性体の1, 2ートランスー2ーアミノシクロヘキサノールの製法が知られている(Tetrahedron: Asymmetry, 1996年, 7巻, 843頁; J. Org. Chem., 1985年, 50巻, 4154頁; J. Med.

Chem.,1998年,41巻,38頁)。このような既知の方法、あるいはその方法を応用することにより製造される光学活性体のアミノアルコール誘導体(15)のアミノ基を適当な保護試薬と反応させて化合物(16)を製造することができる。化合物(16)中のR<sup>50</sup>に相当する保護基としては、通常のアシル型保護基のなかでもメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tertープトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラ(またはオルト)ニトロベンジルオキシカルボニル基等のアリールメトキシカルボニル基、2,4ージニトロベンゼンスルホニル基、オルトニトロベンゼンスルホニル基等のアリールスルホニル基が好ましい。例えば、tertープトキシカルボニル基で保護する場合には、アミノアルコール誘導体(15)を不活性溶媒中、-78℃~50℃で、ジーtertープチル・ジカルボネートと反応させることで化合物(16)を製造することができる。不活性溶媒は、製造方法1で述べたものから適宜選択して使用すればよい。

化合物(16)を不活性溶媒中、塩基存在下に-78  $^{\circ}$   $^{\circ}$ 

化合物(17)を適当な溶媒中、-10  $^{\circ}$   $^{\circ}$   $^{\circ}$   $^{\circ}$   $^{\circ}$   $^{\circ}$  化合物(18)を製造することができる。溶媒としては、N,N - ジメチルホルムアミド、N,N - ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリジン-  $^{\circ}$   $^{\circ}$ 

系溶媒、トルエン等のベンゼン系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化 炭素等のハロゲン化炭素、アセトン、ジメチルスルホキシドやそれらの溶媒と水 の混合溶媒などが適当である。

アジド誘導体(18)を化合物(7a)に変換する方法は、パラジウム系触媒、ラネーニッケル触媒あるいは白金触媒を用いて水素添加する方法、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素亜鉛などの還元剤を用いる反応、塩化ニッケルまたは塩化コバルトの存在下に亜鉛を用いる反応、トリフェニルホスフィンを用いる反応など多数の方法があり、化合物の性質に応じて適した反応条件を選択すればよい。例えば、アジド誘導体(18)を適当な溶媒中、1~20%のパラジウム炭素を触媒として−10℃~70℃の温度で水素添加して化合物(7a)を製造することができる。水素圧は大気圧以上に上げることも可能である。溶媒としては、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1、2ージメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、N、Nージメチルホルムアミド、N、Nージメチルアセトアミド、Nーメチルピロリジン-2ーオン等のアミド系溶媒、酢酸エチルなどのエステル系溶媒、酢酸、塩酸、水またはそれらの混合溶媒などが適当である。

上記の方法で製造した光学活性のアミン(7 a)は、上述の製造方法2に従って光学活性の化合物(1)に導くことができる。また、光学活性のアミン(7 a)から得られた光学活性体(1)の対掌体(1)についても同様の方法で製造することができる。

さらに、光学活性の化合物(1)はラセミ体(1)を光学活性担体からなるカラムで分離して製造する方法もある。また、ラセミ体(1)を製造する中間体(2)、(4)、(7)、(8)または(9)を光学活性担体からなるカラムで分離して、光学活性の(2)、(4)、(7)、(8)または(9)を単離し、続いて製造方法1~4に従って光学活性の化合物(1)を製造することも可能である。光学活性の(1)、(2)、(4)、(7)、(8)または(9)を単離

する方法としては、光学活性のカルボン酸との塩を分別結晶化する方法、あるい は逆に光学活性の塩基との塩を分別結晶化する方法も可能である。

また、上述の製造方法1~4で用いられている下記のアミン(4)

$$HN(R^{1}) - Q^{3} - N(R^{2}) - T^{1} - Q^{4}$$
 (4)

(式中、R¹、R²、Q³、Q⁴およびT¹は、前記と同じものを示す。)

または、下記のアミン(9)

$$Q^{1}-Q^{2}-C = O - N (R^{1}) - Q^{3}-NHR^{2}$$
 (9)

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Q^1$ 、 $Q^2$ および $Q^3$ は、前記と同じものを示す。)は、本発明中の化合物(1)を製造する中間体という観点から、有用な化合物である。

さらに、光学活性なアミン(7 a)も有用な中間体である。中でも下記のアミン (7 b) は、上述の製造方法2に従って、例えば下記のような光学活性な化合物 (1 a) などに導くことができる。化合物 (1 a) は、その化合物のシクロヘキサン環上のエステル基を変換することにより、さらにカルボキシル基やアミド基等を有する誘導体に導くことができる。

さらに、光学活性なアミン(7 a)も有用な中間体である。中でも下記のアミン(7 b)は、上述の製造方法2に従って、例えば下記のような光学活性な化合物(1 a)などに導くことができる。化合物(1 a)は、その化合物のシクロヘキサン環上のエステル基を変換することにより、さらにカルボキシル基やアミド基等を有する誘導体に導くことができる。

(式中、Bocは、前記と同じものを示す。)

以下に、本発明のエチレンジアミン誘導体の具体的な製造方法およびFXa阻 害作用について説明する。

## 実施例

本実施例においては、本発明のエチレンジアミン誘導体を置換アルカンジアミンとして命名する。例えば、下記の化合物は、

 $(\pm)$  - trans-N¹-[(5-クロロインドールー2-イル) カルボニ

ル]  $-N^2-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン<math>-2-$ イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミンと命名する。

[参考例1] 4-[(tert-プトキシカルボニル) アミノ] ピリジン

$$\bigcup_{N} \bigcup_{0} \bigcup_{0} \bigcup_{0} \bigcup_{i=1}^{N} \bigcup_{i$$

4-アミノピリジン(10g)をテトラヒドロフラン(500m1)に溶解 し、ジー tert ープチルジカルボナート(25.5g)を加え室温で10分攪 拌した。反応液を減圧下濃縮し、析出した固体をヘキサンで洗浄し標題化合物を 無色固体(16.9g)として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 53 (9H, s), 6. 86 (1H, b) r. s), 7. 30 (2H, dd, J=1. 5, 4. 9Hz), 8. 44 (2H, dd, J=1. 5, 4. 9Hz).

MS (FAB) m/z : 195 (M+H) +.

[参考例2] 4- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -3-メルカプトピリジン

4-[(tert-プトキシカルポニル)] アミノピリジン(61.6g)をテトラヒドロフラン(2000ml)に溶解し、-78℃で10分間攪拌した。反応液にn-プチルリチウム(1.59規定へキサン溶液,500ml)を滴下し10分攪拌した後、氷冷下で2時間攪拌した。反応液を-78℃まで冷却した後、硫黄粉末(12.2g)を加え室温まで昇温し1時間攪拌した。反応液に水(1000ml)を加え分液した。水層に3規定塩酸を加え、pHを3~4に調

整した後、ジクロロメタンを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=50:1)により精製し、標題化合物(33.2g)を淡黄色泡状物質として得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.52$  (9H, s), 7.89 (1H, d, J=6.4Hz), 7.99 (1H, d, J=6.4Hz), 8.20 (1H, s), 9.91 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z : 227 (M+H)^{+}$ .

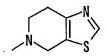
[参考例3] チアゾロ[5, 4-c] ピリジン



 $4-[(tert-プトキシカルボニル) アミノ] -3-メルカプトピリジン (33.2g) をぎ酸(250m1)に溶解し、3日間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残さに5規定水酸化カリウム水溶液(100m1)とエーテルを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール = 25:1)により精製し、標題化合物(9.03g)を無色固体として得た。 <math>^1$ H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) $\delta$ :8.05(1H,d,J=5.4Hz),8.70(1H,d,J=5.4Hz),9.23(1H,s),9.34(1H,s).

MS (FAB)  $m/z : 137 (M+H)^{+}$ .

[参考例4] 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン



チアゾロ [5, 4-c] ピリジン (1.61g) をN, N-ジメチルホルムア

ミド(50m1)に溶解させ、よう化メチル(1.50m1)を加えた後、80℃で4時間加熱攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さをメタノール(100m1)に溶解し水素化ホウ素ナトリウム(1.53g)を加え室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに飽和炭酸カリウム水溶液とエーテルを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=25:1)により精製し、標題化合物(1.28g)を淡黄色油状物質として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2. 52 (3H, s), 2. 83 (2H, t, J=5. 9Hz), 2. 98 (2H, t, J=5. 9Hz), 3. 70 (2H, s), 8. 63 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 155 (M+H) +.

[参考例 5] 5 - メチル-4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン-2 - カルボン酸 リチウム塩

$$\sim$$
 COOLi

5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン (6. 43g) を無水テトラヒドロフラン (200m1) に溶解し、-78℃で n-ブチルリチウム (1. 47規定へキサン溶液, 34. 0m1) を滴下し40 分攪拌した。反応液に-78℃で炭酸ガスを1時間吹き込んだ後、室温まで昇温 させ、反応液を減圧下濃縮し標題化合物 (9. 42g) を淡褐色泡状固体として 得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2. 37 (3H, s), 2. 64-2. 7 7 (4H, m), 3. 54 (2H, s).

MS (FAB) m/z : 199 (M+H) +.

[参考例6] 5-エトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ

[5, 4-c] ピリジン

五硫化二燐(500g)を氷冷下でホルムアミド(3000m1)に懸濁し、一晩攪拌した。反応液に水とジエチルエーテルを加え分液操作をおこなった。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去し黄色油状物質を得た。これをnーブタノール(350ml)に溶解し、文献記載の方法(Tetrahedron,1983年,39巻,3767頁)により合成した3ークロロー1ーエトキシカルボニルピペリジンー4ーオン(150g)を加えた後、100℃で2.5時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水でそれぞれ洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン~酢酸エチル:ヘキサン=1:2)により精製し、標題化合物(79.0g)を褐色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 30 (3H, t, J=7. 3Hz), 2. 96 (2H, br. s), 3. 82 (2H, br. s), 4. 19 (2H, q, J=7. 3Hz), 4. 73 (2H, br. s) 8. 68 (1H, s). MS (FAB) m/z: 213 (M+H) +.

[参考例7] 5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン

5-エトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン (33.5g) に3.5規定水酸化ナトリウム水溶液 (250

m1)を加え一晩加熱環流させた。反応液を室温まで冷却した後、氷冷下でジー tertープチルジカルボナート(103g)を加え、室温で一晩攪拌させた。 反応液に3規定塩酸を加えpHを1~2に調節した後、ジクロロメタンを加え分 液操作をおこなった。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順 次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮後、得られた残渣をシリ カゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:へキサン=1:2)により精製 し、標題化合物(21.1g)を淡褐色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 49 (9H, s), 2. 94 (2H, b r. s), 3. 76 (2H, br. s), 4. 68 (2H, s), 8. 67 (1 H, s).

MS (FAB) m/z : 241 (M+H) +

[参考例 8] 5-tert-プトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒド ロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸

5-tertーブトキシカルボニルー4, 5, 6, 7ーテトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン (845mg) を無水テトラヒドロフラン (20m1) に溶解し、-78℃でnーブチルリチウムの (1.65規定へキサン溶液, 2.13m1)を滴下し、氷冷下で30分攪拌した。反応液に-78℃で炭酸ガスを1時間吹き込んだ後、室温まで昇温した。反応液に5規定水酸化ナトリウム水溶液とジエチルエーテルを加え分液操作をおこない、水層に6規定塩酸を加えpHを1~2に調節した。ジクロロメタンを加え分液操作をおこない、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し標題化合物 (562mg)を淡黄色泡状物質として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta:1.50$  (9H, s), 3.00 (2H, b)

r. s), 3. 78 (2H, br. s), 4. 74 (2H, br. s). MS (FAB) m/z: 241 (M+H) +.

[参考例9] 2-アミノ-5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン

1-tert-ブトキシカルボニルー4-ピペリドン(40.0g)をシクロヘキサン(80ml)に溶解し、p-トルエンスルホン酸1水和物(191mg)、ピロリジン(17.6ml)を加え、ディーンスターク装置により脱水させながら2時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮した後、残さをメタノール(60ml)に溶解し硫黄粉末(6.42g)を加えた。氷冷下でシアナミド(8.44g)のメタノール溶液(10ml)をゆっくり滴下し室温で5時間攪拌した。析出した固体を濾取し、標題化合物(31.0g)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 41 (9H, s), 2. 40-2. 46 (2H, m), 3. 57 (2H, t, J=5. 6Hz), 4. 29 (2H, s), 6. 79 (2H, s).

 $MS (EI) m/z : 255 (M^{+})$ .

[参考例 1.0] 2-プロモー5-tert-ブトキシカルボニルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン

$$0$$
  $N$   $S$   $Br$ 

臭化第二銅(1.05g)をN, Nージメチルホルムアミドに懸濁し、亜硝酸 tertertion tertertion to the contract of the contract

tert-プトキシカルポニルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン (1.00g) を加えた後、反応液を40℃で30分加熱攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル: 0キサン=1:5)により精製し、標題化合物(068mg)を黄色固体として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.$  48 (9H, s), 2. 85 (2H, b r. s), 3. 72 (2H, t, J=5. 6Hz), 4. 56 (2H, br. s).

MS (FAB) m/z : 319 (M+H) +.

[参考例11] 2 - プロモー4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン トリフルオロ酢酸塩

2-プロモ-5-tert-プトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン(890mg)をジクロロメタン(2ml)に溶解しトリフルオロ酢酸(<math>15ml)を加え室温で1分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し残さにジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取し、標題化合物(867mg)を無色固体として得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2. 98 (2H, t, J=6. 1Hz), 3. 72 (2H, t, J=6. 1Hz), 4. 35 (2H, s), 9. 53 (2H, br. s).

MS (FAB) m/z : 219 (M+H) +.

[参考例12] 2-ブロモ-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン

$$N$$
  $S$   $Br$ 

2ープロモー4, 5, 6, 7ーテトラヒドロチアゾロ [5, 4ーc] ピリジントリフルオロ酢酸塩 (422mg) をジクロロメタン (10ml) に懸濁しトリエチルアミン (0.356ml) を加え室温で15分攪拌した。反応液に酢酸 (0.216ml)、ホルムアルデヒド水溶液 (35%溶液, 0.202ml)を加え室温で2分攪拌した。反応液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (428mg)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (10ml)を加え分液操作をおこなった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=100:1) により精製し、標題化合物 (286mg)を淡褐色油状物質として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:2.49$  (3H, s), 2.79 (2H, t, J=5.8Hz), 2.88-2.93 (2H, m), 3.58 (2H, s). MS (FAB) m/z:233 (M+H) +.

[参考例13] 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩

2-プロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c] ピリジン(531mg)を無水ジエチルエーテル(20m1)に溶解し、-78 $\mathbb C$ でn-ブチルリチウム(1.54規定ヘキサン溶液,1.63m1)を滴下し氷冷下で30分攪拌した。反応液に-78 $\mathbb C$ で炭酸ガスを1時間吹き込んだ後、室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮し標題化合物(523mg)を淡褐色固体として得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2. 37 (3H, s), 2. 64-2. 7 7 (4H, m), 3. 54 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z:199 (M+H)^{+}$ .

[参考例14] 4-エトキシカルポニル-2-(trans-スチリル) オキサ ゾール

Panekらの報告(J. Org. Chem., 1996年, 61巻, 6496頁) に従い合成した。けい皮酸アミド(10.0g) のテトラヒドロフ ラン(250m1)溶液に室温にて炭酸水素ナトリウム(22.8g)および、 プロモピルビン酸エチル(10.5ml)を加え、48時間加熱還流した。反応 混液を室温まで放冷し、セライト濾過後、減圧下濃縮し残渣を得た。この残渣の テトラヒドロフラン (30ml) 溶液に0℃にて無水トリフルオロ酢酸 (30 m1) を加え、徐々に室温まで昇温した。63時間攪拌後、反応混液に飽和炭酸 水素ナトリウム水溶液(500ml)および酢酸エチル(150ml)を加え分 液し、水層を酢酸エチル(150ml)で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩 水(150m1)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残さ をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1→3: 1)を用いて精製し標題化合物(10.9g)を無色固体として得た。  ${}^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.41$  (3H, t, J=7.0Hz), 4. 42 (2H, q, J=7.0Hz), 6.96 (1H, d, J=16.6H)z), 7. 30-7. 40 (3H, m), 7. 53 (2H, d, J=6. 8H z), 7. 63 (1H, d, J=16.6Hz), 8. 20 (1H, s). [参考例15] 4-ホルミル-2-(trans-スチリル) オキサゾール

$$H \xrightarrow{0} N$$

4-エトキシカルボニルー2-(trans-スチリル)オキサゾール (8.57g)のジクロロメタン(80ml)溶液に、-78℃にて水素化ジイソブチルアルミニウム(1.0規定ヘキサン溶液,66ml)を滴下した。15分攪拌後、メタノール(11ml)を滴下し1時間で室温まで昇温した。反応混液をセライト濾過し、得られたペースト状物質を酢酸エチル(200ml)および飽和塩化アンモニウム水溶液(200ml)に溶解し、分液後、水層をジクロロメタン(2x100ml)で抽出した。有機層を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100ml)および飽和食塩水(100ml)で洗浄し、セライト濾過時の濾液と合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:酢酸エチル=5:1→ジクロロメタン:メタノール=10:1)を用いて精製し、標題化合物(5.86g)を無色針状結晶として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6. 96 (1H, d, J=16. 6Hz), 7. 35-7. 45 (3H, m), 7. 56 (2H, d, J=6. 4Hz), 7. 67 (1H, d, J=16. 6Hz), 8. 26 (1H, s), 9. 98 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 200 (M+H) +.

[参考例16] 2- (trans-スチリル)-4-ビニルオキサゾール

臭化 (メチル) トリフェニルホスホニウム (8.16g) のテトラヒドロフラ

ン(80ml)溶液に、0℃にてn-ブチルリチウム(1.54規定へキサン溶液,14.2ml)を滴下し室温で30分攪拌した。反応混液を再び0℃に冷却し、4-ホルミル-2-(trans-スチリル)オキサゾール(3.64g)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液を加え、室温に昇温した。2時間攪拌後、水(200ml)および酢酸エチル(100ml)を加え分液し、水層を酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水(100ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1→3:1)を用いて精製し、淡黄色オイルとして標題化合物(2.84g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5. 33 (1H, dd, J=1. 5, 10. 7 Hz), 5. 98 (1H, dd, J=1. 5, 17. 6Hz), 6. 56 (1 H, dd, J=10. 7, 17. 6Hz), 6. 95 (1H, d, J=16. 6 Hz), 7. 31-7. 42 (3H, m), 7. 49-7. 56 (4H, m). MS (FAB) m/z: 198 (M+H) +.

[参考例17] 4-(2-ヒドロキシエチル)-2-(trans-スチリル) オキサゾール

2-(trans-スチリル)-4-ビニルオキサゾール(13.0g)のテトラヒドロフラン(500ml)溶液に、0℃にて、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン(0.5規定テトラヒドロフラン溶液,158ml)を加え、室温で15時間攪拌した。反応混液に0℃にて、水(10ml)、3N-水酸化ナトリウム水溶液(80ml)および過酸化水素水(80ml)を順次滴下し、室温にて6時間攪拌した。反応混液に水(600ml)および酢酸エチル(200ml)を加え分液後、水層を酢酸エチル(200ml)で抽出した。有機層を合

わせて飽和食塩水 (200m1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチルのみ) を用いて精製し、標題化合物 (14.1g) を無色固体として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2. 69 (1H, br. s), 2. 80 (2 H, t, J=5. 6Hz), 3. 90-3. 97 (2H, m), 6. 91 (1 H, d, J=16. 6Hz), 7. 30-7. 42 (4H, m), 7. 43-7. 56 (3H, m).

MS (FAB)  $m/z : 216 (M+H)^{+}$ .

[参考例18] N-[2-[2-(trans-スチリル) オキサゾール-4-イル] エチル] フタルイミド

$$\bigcup_{0}^{N} \bigcup_{0}^{N}$$

4-(2-ヒドロキシエチル)-2-(trans-スチリル)オキサゾール (292mg) のテトラヒドロフラン(15m1)溶液にフタルイミド(200mg)、トリフェニルホスフィン(357mg)およびアゾジカルボン酸ジエチル (0.214m1) を室温にて加え、4時間攪拌した。反応混液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)を用いて精製し、標題化合物(447mg)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2. 98 (2H, t, J=7. 2Hz), 4. 0 3 (2H, t, J=7. 2Hz), 6. 88 (1H, d, J=16. 6Hz), 7. 28-7. 45 (5H, m), 7. 48 (2H, d, J=7. 3Hz), 7. 71 (2H, dd, J=2. 9, 5. 4Hz), 7. 84 (2H, dd, J=2. 9, 5. 4Hz).

MS (FAB)  $m/z : 345 (M+H)^{+}$ .

[参考例19] 4-[2-(tert-プトキシカルボニルアミノ) エチル] -2-(trans-スチリル) オキサゾール

$$\rightarrow 0$$
  $\sim 0$   $\sim 0$ 

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 45 (9H, s), 2. 75 (2H, t, J=6.6Hz), 3. 46 (2H, dt, J=5.9, 6.6Hz), 4. 9 2 (1H, br. s), 6. 91 (1H, d, J=16.6Hz), 7. 29-7. 45 (4H, m), 7. 48 (1H, d, J=16.6Hz), 7. 52 (2H, d, J=7.3Hz).

MS (FAB) m/z: 315 (M+H) +, 259 (M-isobutene +H) +, 315 (M-Boc+H) +.

[参考例20] 5-(tert-プトキシカルボニル)-2-(trans-スチリル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ <math>[5, 4-c] ピリジン

$$\rightarrow 0$$

4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) エチル] -2-(trans-スチリル) オキサゾール(190mg)のトルエン(15ml)溶液にパラホルムアルデヒド(54.5mg)および<math>p-トルエンスルホン酸(7.2mg)を室温にて加えた。1時間加熱還流した後、放冷し、反応混液に酢酸エチル(15ml)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(15ml)を加え分液した。水層を酢酸エチル(10ml)で抽出した後、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→2:1)を用いて精製し、標顆化合物(153mg)を無色油状物質として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 50 (9H, s), 2. 67 (2H, b r. s), 3. 73 (2H, br. s), 4. 55 (2H, s), 6. 90 (1 H, d, J=16. 1Hz), 7. 29-7. 42 (3H, m), 7. 46 (1 H, d, J=16. 1Hz), 7. 52 (2H, d, J=7. 3Hz). MS (FAB) m/z: 327 (M+H) +, 271 (M-isobutene+H) +, 227 (M-Boc+H) +.

[参考例21] 5-(tert-ブトキシカルボニル) -2-ホルミル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ[5, 4-c] ピリジン

 $5-(\text{tert}-\vec{\textit{j}}$ トキシカルボニル) -2-(trans-スチリル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン (803 mg) のテトラヒドロフラン (16ml) 溶液にアセトン (8.0ml)、水

(4.01)、N-メチルモルホリンオキシド(577mg)および四酸化オスミウム(0.039M,3.20m1)を室温にて加え、終夜攪拌した。反応混液に酢酸エチル(50m1)および10%チオ硫酸ナトリウム水溶液(50m1)を加え分液後、水層を酢酸エチル(30m1)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さのテトラヒドロフラン(16m1)溶液にメタノール(8.0m1)、水(8.0m1)、およびメタ過ヨウ素酸ナトリウム(790mg)を室温にて加えた。3時間攪拌後、反応混液に酢酸エチル(30m1)および水(50m1)を加え分液し、水層を酢酸エチル(20m1)で抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50m1)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10m1)を無と手に回去 は、現立を表した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10m1)を無色非晶質として得た。このアルデヒドは不安定であったため、直ちに次反応に用いた。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.49$  (9H, s), 2.77 (2H, b r. s), 3.77 (2H, br. s), 4.62 (2H, s), 9.70 (1 H, s).

[参考例22] 5-(tert-プトキシカルボニル)-2-メトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ <math>[5, 4-c] ピリジン

$$\begin{array}{c|c} & & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ &$$

5-(tert-プトキシカルボニル)-2-ホルミルー4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ <math>[5,4-c] ピリジン (225mg) のメタノール (9.0m1) 溶液にシアン化ナトリウム (220mg) および二酸化マンガン (780mg) を室温にて加え、30分攪拌後、酢酸エチルを用いてセライト濾過をした。濾液を水(<math>50m1)および飽和食塩水(50m1)で洗浄し、無水

硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:2→1:1)を用いて精製し、標題化合物(120mg)を無色非晶質として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.49$  (9H, s), 2.73 (2H, b r. s), 3.74 (2H, br. s), 4.01 (3H, s), 4.59 (2 H, s).

MS (FAB) m/z : 283 (M+H) +.

[参考例23] 2-メトキシカルボニル-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ[5, 4-c] ピリジン

5-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-c]ピリジン(500mg)のジクロロメタン(15ml)溶液にトリフルオロ酢酸(15ml)を室温にて加え10分攪拌した。反応混液を減圧下濃縮し、得られた残渣にジクロロメタン(20ml)、トリエチルアミン(0.495ml)、酢酸(205ml)、ホルマリン(0.230ml)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(570mg)を室温にて加えた。15分間攪拌後、反応混液にジクロロメタン(20ml)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)を加え分液後、水層をジクロロメタン(3x20ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1→10:1)を用いて精製し、標題化合物(257mg)を無色油状物として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2. 52 (3H, s), 2. 72-2. 78 (2H, m), 2. 78-2. 83 (2H, m), 3. 61 (2H, t, J=

1. 7 Hz), 4. 00 (3 H, s).

MS (FAB) m/z:197 (M+H) +, 165 (M-OCH<sub>3</sub>) +.
[参考例24] 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩

$$N \longrightarrow 0^{+} Li^{-}$$

2-メトキシカルボニルー5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサ ゾロ [5, 4-c] ピリジン  $(800 \, \mathrm{mg})$  のテトラヒドロフラン  $(24 \, \mathrm{m1})$  溶液に水  $(6.0 \, \mathrm{m1})$  および水酸化リチウム  $(99.7 \, \mathrm{mg})$  を室温にて加え 10分攪拌した。反応混液を減圧下濃縮し、標題化合物  $(825 \, \mathrm{mg})$  を得た。  $^1$ H-NMR  $(DMSO-d_6)$   $\delta$  : 2.37 (3H,s), 2.47  $(2H,t,J=5.6 \, \mathrm{Hz})$ , 2.64  $(2H,t,J=5.6 \, \mathrm{Hz})$ , 3.43 (2H,s).

[参考例25] 5-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸

5 - クロロベンゾ [b] チオフェン (2.53g) を乾燥エーテル (40 m1) に溶解し、容器内をアルゴン置換した後、- 78℃に冷却した。ここに tert-ブチルリチウム (1.54規定ヘキサン溶液、9.74m1) を滴下し、同温で延べ1時間攪拌した。その後0℃に昇温し、1.5時間攪拌した。再 び反応液を- 78℃に冷却し、容器内に二酸化炭素を吹き込みながら1.5時間 攪拌した。室温に戻し、0.3規定の塩酸水溶液 (100m1) と酢酸エチルを 加えて分液した。有機層を分離し、溶媒を減圧下濃縮後、残さにエーテルを加え、生じた沈殿を濾取し、標題化合物 (2.67g) を無色固体として得た。 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:7.53 (1H, dd, J=8.5, 2.

2Hz), 8. 0.7-8. 1.1 (3H, m), 1.3. 6.5 (1H, br. s). MS (FAB) m/z: 2.1.3 (M+H) +.

[参考例26] 5-クロロー6-フルオロインドールー2-カルボン酸 メチルエステル

3 - クロロー 4 - フルオローα - アジドケイ皮酸 メチル (特開平 7 - 149723) (1.85g) とキシレン (140m1) の混合物を還流下で1時間加熱後、溶媒を留去した。残さシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン) で精製し、標題化合物 (491mg) を無色粉末として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3. 95 (3H, s), 7. 13-7. 15 (1H, m), 7. 20 (1H, dd, J=9. 3, 0. 49Hz), 7. 71 (1H, d, J=7. 3Hz), 8. 93 (1H, br. s).

 $MS (FAB) m/z : 227 (M^{+})$ .

[参考例27] 5-クロロー6-フルオロインドールー2-カルボン酸

5-クロロー6-フルオロインドールー2-カルボン酸 メチルエステル (461mg)をテトラヒドロフラン(15ml)、メタノール(10ml)および水(10ml)の混合溶媒に溶解させ、室温で水酸化リチウム(283mg)を加えて4時間撹拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に1規定塩酸を加えて弱酸性にして得られた粉末を濾取、乾燥して、標題化合物(422mg)を無色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$  (CDCl  $_{3})$   $\delta$  : 7. 08-7. 10 (1H, m), 7. 34

(1H, d, J=9.5Hz), 7. 88 (1H, d, J=7.6Hz), 1 2. 04 (1H, s), 13. 16 (1H, s).

 $MS (FAB) m/z : 213 (M^+)$ .

[参考例28] 5-(4-ピリジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン

5-(tert-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチア ゾロ[5,4-c]ピリジン(5.00g)のジクロロメタン(25m1)溶液 にトリフルオロ酢酸(25m1)を室温にて加えた。10分間攪拌後、反応液を 減圧下濃縮した。残さに4-プロモピリジン(5.20g)、N,Nージメチル ホルムアミド(30m1)、およびトリエチルアミン(15.5m1)溶液を室 温にて加え、150℃で2日間撹拌した後、室温まで放冷した。生じた無色沈殿を濾別し、濾液を減圧下濃縮後、ジクロロメタン(50m1)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100m1)を加え、水層を食塩で飽和させた。分液後、水層をジクロロメタン(5x30m1)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=20:1→8:1)を用いて精製し、標題化合物(2.97g)を褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3. 07 (2H, t, J=5. 9Hz), 3. 81 (2H, t, J=5. 9Hz), 4. 61 (2H, s), 6. 74 (2H, t, J=6. 5Hz), 8. 30 (2H, t, J=6. 5Hz), 8. 70 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 218 (M+H) +.

[参考例29] 5-(4-ピリジル) チアゾール-2-カルボン酸 メチルエス

テル

$$N$$
  $S$   $N$   $O$   $Me$ 

5-(4-ピリジル) チアゾールー2ーカルボン酸 リチウム塩(632 mg)のメタノール溶液(5.0ml)に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1 水和物(805mg)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(1.71g)を室温にて加えた。4日間攪拌後、反応液を減圧下濃縮し、残さにジクロロメタン(20ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100ml)、および水(100ml)を加え、分液後、水層をジクロロメタン( $2 \times 20ml$ )で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:アセトン= $5:1\rightarrow 2:1$ )を用いて精製し、表題化合物(353mg)を無色固体として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4. 05 (3H, s), 7. 51 (2H, d, J=6. 1Hz), 8. 32 (1H, s), 8. 71 (2H, d, J=6. 1Hz).

MS (ESI) m/z : 221 (M+H) +.

cis-1, 2-シクロプロパンジアミン 塩酸塩(J. Med. Chem., 1998年, 41巻, 4723-4732頁) (405mg) およ

び5-クロロインドールー2-カルボン酸(546mg)のN, Nージメチルホルムアミド(10ml)溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(377mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(642mg)、およびジイソプロピルエチルアミン(1.95ml)を室温にて加え、50時間撹拌した。反応混液を減圧下濃縮後、ジクロロメタン(50ml)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200ml)を加え、析出した無色固体を濾別した。濾液を分液し、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残さを得た。得られた残さをシリカゲルを担体に用いた中圧フラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=100:7→10:1)で精製し、標題化合物(110mg)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0. 44 (1H, dd, J=10.7, 4.4Hz), 1. 11 (1H, dd, J=14.0, 7.4Hz), 2. 63 -2. 70 (1H, m), 3. 07-3. 16 (1H, m), 6. 77 (1H, s), 6. 97 (1H, br. s), 7. 23 (1H, dd, J=8.9, 1.8Hz), 7. 36 (1H, d, J=8.9Hz), 7. 60 (1H, s), 9. 32 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 250 (M+H)^{+}$ .

[参考例31] 2-クロロ-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラノ [4, 3-d] チ アゾール

$$\bigcap_{O \setminus S} \stackrel{N}{>} CI$$

1) テトラヒドロー4Hーピランー4ーオン(5.0g) をシクロヘキサン(20ml) に溶解し、ピロリジン(4.35ml)、pートルエンスルホン酸1水和物(48mg)を加えディーンスターク装置で水を除去しながら70分間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、溶媒をデカントし、溶媒を減圧下濃縮

した。残さをメタノール(15m1)に溶解し、水冷下に硫黄粉末(1.60g)を加え、さらに15分後にシアノアミド(2.10g)のメタノール溶液(10m1)を20分で滴下し3日間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール= $20:1 \rightarrow 10:1 \rightarrow 4:1$ )で分離し、2-アミノー6,7-ジヒドロー4Hーピラノ [4, 3-d] チアゾール(3.97g)を茶褐色アモルファスとして得た。 $^1$ H-NMR(CDC1 $_3$ ) $\delta:2.66-2.70(<math>2$ H, m),3.97(2H, t, J=5.6H $_2$ ),4.63(2H, s),4.94(2H, br. s).

MS (FAB)  $m/z : 157 (M+H)^{+}$ .

2)塩化銅(Ⅱ) (4.10g)をアセトニトリル(50m1)に溶解し、水冷下に亜硝酸 t e r t - プチル(3.93g)を一度に加えた。10分後、上記の反応で得られた化合物(3.97g)を約1時間で加え、室温で1時間攪拌した。ついで、反応液を65℃に加熱し2時間攪拌を続けた。反応液にシリカゲル(20g)を加えた後、溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)に付し、標題化合物(1.78g)を黄色油状物として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2. 85-2. 89 (2H, m), 4. 02 (2H, t, J=5. 6Hz), 4. 73 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z : 175 (M+H)^{+}$ .

[参考例32] 6、7-ジヒドロ-4H-ピラノ [4, 3-d] チアゾール-2 -カルボン酸 リチウム塩

$$0 \longrightarrow S \longrightarrow COOLi$$

1) 2-クロロー6, 7-ジヒドロー4H-ピラノ [4, 3, d] チアゾール

(1. 78g) をメタノール(30ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(300mg)、酢酸ナトリウム(830mg)を加え5気圧の水素気流下5日間攪拌した。触媒をろ去後溶媒を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)に付し、6、7ージヒドロー4Hーピラノ [4, 3-d] チアゾール(1. 14g)を無色油状物として得た。  $^1$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ :2.97-3.01(2H, m),4.04(2H, t, J=5.6Hz),4.87(2H, s),8.69(1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 142 (M+H)^{+}$ .

2)上記の生成物(1.14g)をジエチルエーテル(30m1)に溶解して-78℃に冷却後、1.6規定ブチルリチウム(6.6m1)を加え攪拌した。
 20分後、炭酸ガスを15分間バブリングした。反応液を室温まで戻し、減圧下濃縮して標題化合物(1.65g)を無色アモルファスとして得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2. 83 (2H, t, J=5. 6Hz), 3. 92 (2H, t, J=5. 6Hz), 4. 73 (2H, s).

[参考例33] (±) -c i s -N- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル)] -1, 2-シクロプタンジアミン

参考例30と同様の方法で、cis-1, 2-シクロブタンジアミン 塩酸塩 (J, Am. Chem. Soc., 1942年, 64巻, 2696-2700 頁) から標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.$  55-2. 20 (4H, m), 3. 5 2-3. 62 (1H, m), 4. 35-4. 50 (1H, m), 7. 16 (1

H, dd, J=8. 7, 2. 1Hz), 7. 19(1H, s), 7. 42(1H, d, J=8. 7Hz), 7. 70(1H, d, J=2. 1Hz), 8. 36(1H, d, J=7. 8Hz), 11. 77(1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z : 264 (M+H)^{+}$ .

[参考例34]  $(\pm)$  - c i s - N - t e r t - プトキシカルポニル - 1, 2 - シクロペンタンジアミン

$$\bigcap_{\mathsf{H_2N}} \bigcap_{\mathsf{H}} 0 \bigvee$$

cis-1, 2-シクロペンタンジアミン(WO98/30574)(692 mg)をジクロロメタン(10m1)に溶解し、0℃で、トリエチルアミン(1.1m1)、2-(tert-プトキシカルボニルオキシイミノ)-2-フェニルアセトニトリル(<math>493mg)を加え、0℃で1時間攪拌した。その後、2-(tert-プトキシカルボニルオキシイミノ)-2-フェニルアセトニトリル(<math>493mg)を追加し、室温で7時間攪拌した。反応液に水を加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=9:1)で精製し、標題化合物(395mg)を淡黄色油状物として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.46$  (9H, s), 1.55-2.00 (6H, m), 3.45-3.52 (1H, m), 3.83-3.90 (1H, m), 5.27 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z : 201 (M+H)^{+}$ .

[参考例35] t r a n s - N - [(5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] - 1, 2 - シクロペンタンジアミン 塩酸塩

trans-N-tert-ブトキシカルボニル-1, 2-シクロペンタンジ アミン(1.40g)をN, N-ジメチルホルムアミド(15ml)に溶解し、 5-000インドールー2ーカルボン酸(1.64g)、1-(3-ジメチルア ミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド 塩酸塩(2. 68g), 1 - ヒド ロキシベンゾトリアゾール1水和物(473mg)を加え、室温で23時間攪拌 した。溶媒を減圧下留去し、残さにジクロロメタンおよび飽和炭酸水素ナトリウ ム水溶液を加え、沈殿物をろ取した。沈殿物を酢酸エチル、ジクロロメタン、メ タノールで洗浄した。一方、ろ液を分液して有機層を分取し、無水硫酸ナトリウ ムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体とするフラッ シュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=19:1)で精 製し淡黄色の固体を得た。この淡黄色の固体とろ取により得た沈殿をあわせてジ クロロメタン(10m1)に溶解し、トリフルオロ酢酸(10m1)を加え、室 温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さにジクロロメタンおよび1規定 水酸化ナトリウム水溶液を加え、沈殿をろ取した。ろ液の有機層を分取し、無水 硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液にろ取した沈殿を加え、さらに4規定の塩 酸ジオキサン溶液(20m1)を加えて溶媒を減圧下に留去した。残さにジクロ ロメタン(10m1)と4規定塩酸ジオキサン溶液(10m1)を加えて再び溶 媒を減圧下留去した。残さに酢酸エチルを加えて、生じた沈殿をろ取し、標題化 合物(1.83g)を灰色固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 60-1. 75 (4H, m), 2. 05 -2. 10 (2H, m), 3. 49 (1H, q, J=7. 6Hz), 4. 27

(4H, quintet, J=7.6Hz), 7.17 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.19 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.6Hz), 7.70 (1H, s), 8.24 (3H, br. s), 8.85 (1H, d, J=7.3Hz), 11.91 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z : 278 (M+H)^{+}$ .

[参考例36]  $(\pm)$  - trans-N-tert-ブトキシカルボニルー 1. 2-シクロペンタンジアミン

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 25-1. 40 (2H, m), 1. 49 (9H, s), 1. 59-1. 77 (2H, m), 1. 92-2. 08 (1H, m), 2. 10-2. 17 (1H, m), 2. 98 (1H, q, J=7. 2H z), 3. 48-3. 53 (1H, m), 4. 49 (1H, br. s). MS (ESI) m/z: 201 (M+H) +.

[参考例37] (±)ーtrans-N-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩

(±) - trans-N-tert-ブトキシカルボニルー1, 2-シクロ

ペンタンジアミン(175mg)をN, Nージメチルホルムアミド(3m1)に 溶解し、5ーメチルー4, 5, 6, 7ーテトラヒドロチアゾロ [5, 4ーc] ピリジンー2ーカルボン酸 リチウム塩(純度90%, 258mg)、1ー(3ージメチルアミノプロピル)-3ーエチルカルボジイミド 塩酸塩(252mg)、1ーヒドロキシペンゾトリアゾール1水和物(60mg)を加え室温で2日攪拌した。溶媒をポンプで減圧下留去し、残さにジクロロメタン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去した後、残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=47:3)で精製した。得られた淡黄色油状物を飽和塩酸エタノール(5m1)に溶解し、室温で1時間攪拌した後、酢酸エチルを加え、溶媒を減圧下濃縮した。残さに酢酸エチルを加え、生じた沈殿を濾取し、標題化合物(120mg)を淡黄色

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 63-1. 73 (4H, m), 1. 9 9-2. 06 (2H, m), 2. 91 (3H, s), 3. 09-3. 14 (1 H, m), 3. 25-3. 70 (4H, m), 4. 27-4. 32 (1H, m), 4. 42-4. 46 (1H, m), 4. 68-4. 71 (1H, m), 8. 20-8. 23 (3H, m), 9. 09 (1H, d, J=8. 3Hz), 1 1. 82-12. 01 (1H, m).

MS (ESI)  $m/z : 281 (M+H)^{+}$ .

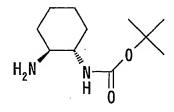
固体として得た。

でis-1, 2-シクロペンタンジアミン(WO98/30574)(348 mg)をジクロロメタン(10ml)に溶解し、0℃で、トリエチルアミン(1ml)、5-クロロー1-フェニルスルホニルインドールー2-スルホニルクロリド(390mg)を加え攪拌した。15分、1時間後に、それぞれ5-クロロー1-フェニルスルホニルインドールー2-スルホニルクロリド(156mg)を追加した。さらに15分攪拌した後、5-クロロー1-フェニルスルホニルインドールー2-スルホニルクロリド(78mg)を追加し、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え分液し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=23:2)で精製し、標題化合物(739mg)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 38-1. 91 (8H, m), 3. 27-3. 31 (1H, m), 3. 41-3. 45 (1H, m), 7. 42-7. 50 (4H, m), 7. 58-7. 61 (2H, m), 8. 11-8. 15 (3H, m).

MS (ESI)  $m/z : 454 (M+H)^{+}$ .

[参考例39]  $(\pm)$  - t r a n s - N - t e r t - プトキシカルボニルー 1, 2 - シクロヘキサンジアミン



参考例 3 4 と同様な方法で、(±) - t r a n s - 1 , 2 - 2

p. 79 - 81°C.

 $^{1}H-NMR$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta:1.05-1.34$  (4H, m), 1.45

(9H, s), 1. 68-1. 75 (2H, m), 1. 92-2. 02 (2H, m), 2. 32 (1H, dt, J=10.3, 3.9Hz), 3. 08-3. 2 (1H, m), 4. 50 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z : 215 (M+H)^{+}$ .

[参考例40] (±) - t r a n s - N - [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン- 2 - イル) カルボニル] - 1, 2 - シクロヘキサンジアミン トリフルオロ酢酸塩

参考例37と同様な方法で、( $\pm$ )-trans-N-tert-プトキシカルボニル-1, 2 -シクロヘキサンジアミンから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 10-1. 80 (7H, m), 1. 9 5-2. 05 (1H, m), 2. 97 (3H, s), 3. 00-3. 20 (3 H, m), 3. 63 (2H, br. s), 3. 72-3. 88 (1H, m), 4. 61 (2H, br. s), 7. 98 (3H, s), 8. 89 (1H, d, J =9. 2Hz).

MS (FAB) m/z : 295 (M+H) +.

[参考例 4 1 ]  $(\pm)$  - c i s - N - t e r t - プトキシカルボニル - 1, 2 - シクロヘキサンジアミン

$$\begin{array}{c|c} & & & \\ & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ &$$

参考例34と同様な方法で、cis-1,2-シクロヘキサンジアミンから標

題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1$ . 30-1. 70 (17H, m), 2. 98 -3. 05 (1H, m), 3. 60 (1H, br. s), 4. 98 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z : 215 (M+H)^{+}$ .

[参考例42] (±) - t r a n s - N - [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン- 2 - イル)カルボニル] - 1, 2 - シクロヘキサンジアミン トリフルオロ酢酸塩

(±) ーtrans-Nーtertーブトキシカルボニルー1, 2ーシクロヘキサンジアミン(642mg)をN, Nージメチルホルムアミド(20m1)に溶解し、5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジンー2ーカルボン酸 リチウム塩(795mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(46mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)ー3ーエチルカルボジイミド・塩酸塩(2. 30g)を加え室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さにジクロロメタンと水を加えた後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン: メタノール=100: 3)により精製し、淡黄色泡状物質を得た。これをジクロロメタン(5m1)に溶解しトリフルオロ酢酸(30m1)を加え室温で1分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し標題化合物(731mg)を淡褐色泡状物質として得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.$  10-1. 80 (7H, m), 1. 9 5-2. 05 (1H, m), 2. 97 (3H, s), 3. 00-3. 20 (3

H, m), 3. 63 (2H, br. s), 3. 72-3. 88 (1H, m),
4. 61 (2H, br. s), 7. 98 (3H, s), 8. 89 (1H, d, J
=9. 2Hz).

MS (FAB)  $m/z : 295 (M+H)^{+}$ .

[参考例43] (±) -c i s  $-N^1-$  [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミンの光学活性体の分離

(土) -c i s  $-N^1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチア ゾロ <math>[5, 4-c]$  ピリジン-2-イル)カルポニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン(900mg)をイソプロピルアルコール(6m1)に溶解し、その溶液を11回に分けてHPLCで精製した。カラムとしてCHIRALPAKAD(ダイセル化学、径 $2.0\times25$ cm)を用い、ヘキサン:イソプロピルアルコール:ジエチルアミン=68:32:0.5を溶媒として流速6m1/分で溶出させ、24.8分および33.4分後に流出するフラクションをそれぞれ集め、減圧下に濃縮して異性体A(320mg)および異性体B(390mg)を褐色非晶質として得た。

## 異性体A:

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 30-1. 90 (8H, m), 2. 51 (3H, s), 2. 82 (2H, t, J=5. 9Hz), 2. 90-3. 00 (2H, m), 3. 10-3. 15 (1H, m), 3. 71 (2H, s), 4. 00-4. 20 (1H, m), 7. 55-7. 75 (1H, m). MS (FD+) m/z: 295 (M+H) +.

## 異性体B:

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 30-1. 90 (8H, m), 2. 51 (3H, s), 2. 82 (2H, t, J=5. 9Hz), 2. 90-3. 00 (2H, m), 3. 10-3. 15 (1H, m), 3. 71 (2H, s), 4.

 $0.0-4.\ 2.0\ (1\,H,\ m)$ , 7.  $5.5-7.\ 7.5\ (1\,H,\ m)$ .

MS (FD<sup>+</sup>) m/z: 2.9.5 (M+H) +.

後記の参考例49において、異性体Bは(1R,2S) $-N^1-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1,2-シクロヘキサンジアミンであり、異性体Aは、(1S,2R)<math>-N^1-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1,2-シクロヘキサンジアミンであることを同定した。$ 

[参考例44] (1S, 2S) -2-tert-プトキシカルボニルアミノ-1-シクロヘキサノール

$$\begin{array}{c|c} & & & \\ & & \\ & & & \\ & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ &$$

(1 S, 2 S) -2-アミノ-1-シクロヘキサノール (J. Med. Chem., 1998年, 41巻, 38頁) (0.83g) をジクロロメタン (10m1) に溶解し、ジー t er t - ブチルジカルボナート (1.64g) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた固体をヘキサン:酢酸エチル=20:1から再結晶し、標題化合物(1.33g)を無色針状晶として得た。

Mp103−105 $^{\circ}$ C.

 $[\alpha]_{p}-5.48^{\circ}(19.8^{\circ}, C=1.01, CHCl_{3}).$ 

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.05-1.50$  (4H, m), 1.45 (9H, s), 1.65-1.75 (2H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 3.10-3.30 (3H, m), 4.51 (1H, br. s).

[参考例45] (1S, 2S) -1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2

ーメタンスルホニルオキシシクロヘキサン

(1S, 2S) -2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-シクロヘキサノール(646mg)をピリジン(4ml)に溶解し、氷冷下にメタンスルホニルクロライド(378mg)を加え5時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、5回水洗した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物(630mg)を無色結晶として得た。

mp123-124 $^{\circ}$ C.

 $[\alpha]_{D}+7.16^{\circ}(19.8^{\circ}, C=1.01, CHCl_{3}).$ 

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 20-1. 40 (3H, m), 1. 44 (9H, s), 1. 55-1. 70 (2H, m), 1. 70-1. 80 (1H, m), 2. 03-2. 23 (2H, m), 3. 03 (3H, s), 3. 58 (1H, br. s), 4. 44 (1H, td, J=9. 8, 4. 2Hz), 4. 67 (1H, br. s).

[参考例46] (1R, 2S) - 1 - アジド-2 - (tert-プトキシカルボ ニルアミノ) シクロヘキサン

$$N_3^{\frac{1}{3}} \qquad N \qquad 0 \qquad \qquad$$

(1 S, 2 S) -1 - (t e r t - プトキシカルポニルアミノ) -2 - x -

間、続いて80℃で24時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、2回水洗した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン)により精製し、標題化合物(184mg)を無色固体として得た。

Mp 6 9 − 7 0  $^{\circ}$ C.

[ $\alpha$ ]  $_{D}-105.$  14° (19. 8°C, C=1. 01, CHCl $_{3}$ ).  $^{1}H-NMR$  (CDCl $_{3}$ )  $\delta:1.$  20-1. 80 (7H, m), 1. 45 (9H, s), 1. 90-2. 00 (1H, m), 3. 61 (1H, br. s), 3. 95 (1H, br. s), 4. 70 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z : 241 (M+H)^{+}$ .

[参考例47] (1S, 2R)  $-N^1-tert-プトキシカルボニルー1, 2$  -シクロヘキサンジアミン

$$\begin{array}{c|c} & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & &$$

(1R, 2S) -1-アジド-2-(tert-プトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサン(174mg)をメタノール(10m1)に溶解し、10%パラジウム炭素(120mg)を加え常圧で接触還元に付した。触媒を濾去し、濾液を濃縮すると粗製の標題化合物(145mg)を無色アモルファスとして得た。本化合物は精製せずに次の反応に用いた。

[参考例48] (1S, 2R)  $-N^1-$  tert-ブトキシカルボニル $-N^2-$  [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン

粗製の(1S, 2R) -N¹-tert-ブトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミン(145mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(3m1)に溶解し、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩(180mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(13mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(770mg)を加え室温で22時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さにジクロロメタンと水を加え分液操作をおこなった後有機層を無水炭酸カリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=40:1)により精製し、淡黄色泡状物質(126mg)を得た。

[ $\alpha$ ]  $_{D}-19.96^{\circ}$  (19.7°, C=0.51, CHC1 $_{3}$ ).  $^{1}H-NMR$  (CDC1 $_{3}$ )  $\delta:1.20-1.90$  (7H, m), 1.56
(9H, s), 2.50 (3H, s), 2.75-2.85 (2H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.71 (2H, s), 3.88-4.00 (1

H, m), 4. 22 (1H, br. s), 4. 91 (1H, br. s), 7. 4

8 (1H, br. s).

[参考例49] (1R, 2S)  $-N^1-$  [(5-メチルー4, 5, 6, 7ーテトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン

(1 S, 2 R)  $-N^1-t$  e r t - ブトキシカルボニル $-N^2-[$  (5 - メチル-4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン-2 - イル) カルボニル] -1, 2 - シクロヘキサンジアミン (1 2 0 mg) をメタノール (1 m 1) に溶解し1 規定エタノール性塩酸 (3 m 1) を加え50℃で2時間 攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さにジエチルエーテルを加えて粉末化して 濾取すると、標題化合物の塩酸塩(1 0 6 mg)を淡黄色粉末として得た。  $^1$  H- NMR (DMSO- d $_6$ )  $\delta$ : 1.30-1.90 (8 H, m), 2.92 (3 H, s), 3.05-3.79 (5 H, m), 4.24 (1 H, b r.s), 4.34-4.79 (2 H, m), 7.85-8.20 (3 H, m), 8.30-8.49 (1 H, m), 11.50-12.10 (1 H, m). MS (FAB) m/z: 295 (M+H)  $^+$ .

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.30-1.90$  (8H, m), 2.51

(3H, s), 2. 82 (2H, t, J=5.6Hz), 2. 93 (2H, t, J=5.6Hz), 3. 10-3. 15 (1H, m), 3. 70 (2H, s), 4. 00-4. 20 (1H, m), 7. 63 (1H, d, J=8.1Hz). [参考例50] (±) - t r a n s - N - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル] - 1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.$  10-2. 17 (8H, m), 2. 9 2 (3H, s), 3. 00-3. 93 (6H, m), 4. 38-4. 60 (1 H, m), 4. 64-4. 77 (1H, m), 8. 00-8. 19 (3H, m), 8. 82-8. 96 (1H, m), 11. 95-11. 30 (1H, m),

MS (FAB) m/z : 295 (M+H) +.

参考例37と同様の方法で、(±)-cis-N-tert-プトキシカル

ボニルー1,2-シクロヘキサンジアミンから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 30-1. 90 (8H, m), 2. 9 2 (3H, s), 3. 05-3. 79 (5H, m), 4. 23 (1H, br. s), 4. 34-4. 79 (2H, m), 8. 01-8. 34 (3H, m), 8. 30-8. 49 (1H, m), 11. 90-12. 30 (1H, m). MS (FAB) m/z: 295 (M+H) +.

(±) - t r a n s -N- t e r t -ブトキシカルボニル-1, 2 -シクロ ヘキサンジアミン (3. 00g) のN, N-ジメチルホルムアミド (10m1) 溶液に 5 - クロロインドール-2 - カルボン酸 (2. 88g)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (2. 08g)、および 1 - (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (2. 95g)を室温にて加えた。 3日間攪拌後、反応混液を減圧下濃縮し、得られた残渣にジクロロメタン (30ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (150ml)、および水 (150ml)を加え、生じた無色沈殿を濾取後、乾燥し、標題化合物 (5. 21g)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 10-1. 45 (4H, m), 1. 2 1 (9H, s), 1. 68 (2H, d, J=8. 1Hz), 1. 86 (2H, t, J=16. 2Hz), 3. 22-3. 42 (1H, m), 3. 69 (1H, br. s), 6. 66 (1H, d, J=8. 5Hz), 7. 02 (1H, s),

7. 15 (1H, dd, J=8. 5, 2. 0Hz), 7. 41 (1H, d, J=8. 5Hz), 7. 67 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 15 (1H, d, J=8. 1Hz), 11. 73 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 392 (M+H) +.

参考例 5 2 と同様の方法で、(±) - c i s - N - t e r t - ブトキシカル ボニル- 1、 2 - シクロヘキサンジアミンから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1. 20-1. 45 (11H, m), 1. 45-1. 70 (4H, m), 1. 70-1. 85 (2H, m), 3. 76 (1 H, br. s), 4. 08 (1H, br. s), 6. 64 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 12 (1H, s), 7. 16 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0 Hz), 7. 43 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 69 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 85 (1H, d, J=6. 9Hz), 11. 80 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 392 (M+H) +.

[参考例 5 4] (±) - t r a n s - N - [ (5 - クロロインドールー 2 - イル) カルボニル] - 1, 2 - シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

(±) ー t r a n s  $-N^1$  – (t e r t – Jトキシカルボニル)  $-N^2$  – [(5 – D

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 20-1. 36 (2H, m), 1. 3 6-1. 50 (2H, m), 1. 60 (2H, br. s), 1. 90 (1H, d, J=13. 0Hz), 2. 07 (1H, d, J=13. 7Hz), 3. 06 (1H, br. s), 3. 83-3. 96 (1H, m), 7. 15-7. 24 (2H, m), 7. 45 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 73 (1H, s), 8. 00 (3H, br. s), 8. 60 (1H, d, J=8. 3Hz), 11. 86 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z : 292 (M+H)^{+}$ .

[参考例 55] (±) -c is -N- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン

参考例 5 4 と同様の方法で、(±)-c i s -N  $^1$  -t e r t -  $\vec{J}$   $^1$  +  $\hat{J}$   $\hat$ 

シクロヘキサンジアミンから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 30-1. 50 (2H, m), 1. 5 5-1. 95 (6H, m), 3. 41 (1H, br. s), 4. 32 (1H, br. s), 7. 19 (1H, dd, J=8. 7, 2. 0Hz), 7. 33 (1H, s), 7. 45 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 60-7. 90 (4H, m), 8. 17 (1H, d, J=7. 1Hz), 11. 91 (1H, s). MS (FAB) m/z: 292 (M+H) +.

MS (FAB) m/z : 305 (M+H) +.

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 24-1. 50 (14H, m), 1. 76 -1. 79 (1H, m), 1. 93-1. 98 (1H, m), 2. 15 (3H, s), 2. 16-2. 21 (1H, m), 2. 30-2. 35 (1H, m), 3. 34 (1H, d, J=13. 4Hz), 3. 78 (1H, d, J=13. 4Hz), 4. 08 (1H, br. s), 5. 09 (1H, br. s), 7. 20 -7. 32 (5H, m).

MS (ESI) : 319 (M+H) +

[参考例 58] (±) -c i  $s-N^1-t$  e r t - プトキシカルボニルー $N^2-$ メチルー1, 2-シクロヘキサンジアミン

$$\begin{array}{c|c} & & & & \\ & & & & \\ -N & & N & \\ & & & N \end{array}$$

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 37-1. 60 (17H, m), 2. 39 (3H, s), 2. 58-2. 59 (1H, m), 3. 48-3. 49 (1H, m), 3. 72 (1H, br. s), 5. 10 (1H, br. s). MS (ESI) m/z: 229 (M+H) +.

[参考例 5 9 ] (±)-c i s  $-N^1-$  [(5 - 0

(±) - c i s - N¹- t e r t - ブトキシカルボニル- N²-メチル- 1, 2 - シクロヘキサンジアミン(6 2 9 m g)、5 - クロロインドール- 2 - カルボン酸(6 4 7 m g)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル)- 3 - エチルカルボジイミド 塩酸塩(7 9 2 m g)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(1 8 6 m g)をN,N-ジメチルホルムアミド(2 0 m 1)に溶解し室温で4日攪拌した。その後、溶媒をポンプで減圧下留去し、残さにジクロロメタン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル= 1 : 1)で精製した。得られた淡黄色固体をジクロロメタン

(5 m 1) とトリフルオロ酢酸(5 m 1)の混合溶媒に溶解し、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、ジクロロメタン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。有機層を分離し、溶媒を減圧下留去した。残さに酢酸エチルを加え、沈殿を濾取し、標題化合物(7 8 6 m g)を淡黄色の固体として得た。  $^1$ H-NMR(CDC1 $_3$ ) $\delta$ : 1. 3 7 - 1. 5 5 (3 H, m), 1. 7 2 - 1. 9 6 (4 H, m), 2. 0 9 - 2. 1 9 (1 H, m), 3. 2 3 (3 H, s), 3. 7 6 (1 H, br. s), 4. 3 4 - 4. 3 9 (1 H, m), 6. 9 2 (1 H, d, J=1. 7 Hz), 7. 2 0 (1 H, dd, J=8. 8, 2. 0 Hz), 7. 4 6 (1 H, d, J=8. 8 Hz), 7. 6 9 (1 H, d, J=2. 0 Hz), 8. 0 8 (3 H, br. s), 11. 7 4 (1 H, br. s). MS (ESI) m/z: 3 0 6 (M+H)  $^+$ .

5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン -2-カルボン酸 リチウム塩(613mg)をジクロロメタン(10m1)に 溶解し、ここに1規定塩酸エタノール溶液(3.0m1)を加え、室温で数分攪 拌した。溶媒を減圧下留去し、残さにクロロホルム(15m1)、N, N-ジメ チルホルムアミド(一滴)と塩化チオニル(5m1)を加え、60で4時間攪 拌した。溶媒を減圧下留去し、残さにピリジン(10m1)とジクロロメタン(10m1)を加え、( $\pm$ ) - c i s - N $^{1}-$  (t e r t - ブトキシカルボニ

ル)  $-N^2-$ メチル-1, 2-シクロヘキサンジアミン(455mg)のジクロロメタン溶液(5ml)を加えた。室温で2時間攪拌した後、水を加えて分液した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=47:3)で精製し、標題化合物(324mg)を淡褐色固体として得た。

MS (ESI)  $m/z : 409 (M+H)^{+}$ .

[参考例61] ( $\pm$ ) - t r a n s - 1, 2 - シクロヘプタンジオール



シクロヘプテン(3.85g)を30%過酸化水素水(45m1)と88%ぎ酸(180m1)に少量ずつ加え、40-50℃で1時間攪拌後、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに35%水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にした。これを40-50℃で10分攪拌した後、酢酸エチルを加えて分液し、水層から酢酸エチルで抽出操作を4回行った。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、標題化合物(4.56g)を無色油状物として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 44-1. 56 (6H, m), 1. 63-1. 70 (2H, m), 1. 83-1. 91 (2H, m), 2. 91 (2H, b) r. s), 3. 40-3. 44 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 131 (M+H) +.

[参考例62] (±) - t r a n s - 1, 2 - シクロヘプタンジアミン 塩酸 塩



(±) - trans-1, 2-シクロペンタンジオール(4.56g)をジクロロメタン(35m1)に溶解し、トリエチルアミン(29m1)を加え-78℃に冷却した。ここにメタンスルホニルクロリド(8.13m1)を滴下した。沈殿が生成し攪拌が困難になったので、ジクロロメタン(10m1)をゆっくり追加し、同温で20分攪拌した後、0℃で1.5時間攪拌した。反応液に水を加え分液し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、茶色の油状物を得た。

これをN, N-ジメチルホルムアミド(90m1)に溶解し、アジ化ナトリウム (13.65g)を加え、65℃で18時間攪拌した。反応液にエーテル、水を 加えて分液し、エーテル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、黄色油状物を得た。

これをエタノール(70m1)に溶解し、10%パラジウム炭素(50%水分含有、4g)を加え、水素(3.5 a t m)雰囲気下で4日攪拌した。10%パラジウム炭素をろ過し、濾液に1規定塩酸エタノール溶液(70m1)を加え、溶媒を減圧下留去した。これをメタノールに溶解し、酢酸エチルを加え、再び溶媒を減圧下留去した。生じた沈殿を濾取し、標題化合物(3.57g)を無色固体として得た。

 $^{1}$ H-NMR (DMSO)  $\delta$ : 1. 44 (4H, br. s), 1. 73-1. 8 1 (6H, m), 3. 43 (2H, br. s), 8. 63 (6H, br. s). MS (ESI) m/z: 129 (M+H) +.

[参考例 6 3] ( $\pm$ ) - t r a n s - N - [(5 - D - D - 1 +

参考例30と同様な方法で、( $\pm$ )-trans-1, 2-シクロヘプタンジアミンから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 49-1. 52 (4H, m), 1. 7 2-1. 91 (6H, m), 4. 04-4. 10 (1H, m), 7. 17-7. 23 (2H, m), 7. 44 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 72 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 96 (2H, br. s), 8. 75 (1H, d, J=8. 5Hz), 11. 89 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z : 306 (M+H)^{+}$ .

[参考例64] cis-1, 2-シクロヘプタンジオール



シクロヘプテン (3.85g) をアセトニトリル (45m1) と水 (15m1) に溶解し、NーメチルモルホリンNーオキシド (5.15g)、マイクロカプセル化四酸化オスミウム (1g,10%四酸化オスミウム含有)を加え、40-50℃で21時間攪拌した。不溶のマイクロカプセル化オスミウムを濾去し、アセトニトリルで洗浄した。濾液を減圧下濃縮後、残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標題化合物 (4.77g)を無色固体として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.34-1.84$  (10H, m), 2.31 (2H, m), 3.86 (2H, d, J=7.1Hz).

MS (FAB) m/z : 131 (M+H) +.

[参考例65] cis-1, 2-シクロヘプタンジアジド



cis-1,2-シクロヘプタンジオール(4.76g)をジクロロメタン(50m1)に溶解し、トリエチルアミン(30m1)を加え、容器内をアルゴン置換した後、-78℃に冷却し、メタンスルホニルクロリド(8.5m1)を滴下した。同温で1時間攪拌した後、0℃で2時間攪拌した。反応液に水を加え分液し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(90m1)に溶解し、アジ化ナトリウム(14.28g)を加え、65℃で21時間攪拌した。反応液にエーテル、水を加えて分液し、エーテル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、標題化合物(3.57g)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ:1.46-1.80 (8H, m), 1.89-1.98 (2H, m), 3.71 (2H, dd, J=6.7, 2.3Hz). [参考例66] cis-1,2-シクロヘプタンジアミン 塩酸塩



cis-1, 2-シクロヘプタンジアジド(6.35g)をエタノール(75m1)に溶解し、10%パラジウム炭素(50%水分含有、4.2g)を加え、水素(3.5atm) 雰囲気下で3日攪拌した。10%パラジウム炭素をろ過し、濾液に1規定塩酸エタノール溶液(70.5m1)を加え、溶媒を減圧下留

去した。残さに酢酸エチルを加え、再び溶媒を減圧下留去した後、生じた沈殿を 濾取し、酢酸エチルで洗浄し、標題化合物(5.28g)を無色固体として得 た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO)  $\delta$ : 1. 44-1. 68 (6H, m), 1. 79-1. 93 (4H, m), 3. 68 (2H, dd, J=6. 8, 3. 9Hz), 8. 62 (6H, br. s).

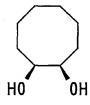
MS (ESI)  $m/z : 1.29 (M+H)^{+}$ .

[参考例67] cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]-1, 2-シクロヘプタンジアミン

参考例30と同様な方法で、cis-1, 2-シクロヘプタンジアミンから標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 306 (M+H) +.

[参考例68] cis-1, 2-シクロオクタンジオール



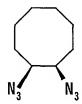
シクロオクテン(4.41g)をアセトニトリル(45m1)と水(15m1)に溶解し、N-メチルモルホリンN-オキシド(5.15g)、マイクロカプセル化四酸化オスミウム(1g,10%四酸化オスミウム含有)を加え、40-50℃で21時間攪拌した。不溶のマイクロカプセル化オスミウムを濾去し、アセトニトリルで洗浄した。濾液を減圧下濃縮後、残さをシリカゲルを担体

とするフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標題化合物(4.97g)を無色固体として得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 48-1. 58 (6H, m), 1. 64-1. 75 (4H, m), 1. 86-1. 96 (2H, m), 2. 28 (2H, d, J=2. 9Hz), 3. 90 (2H, d, J=8. 3Hz).

MS (FAB) m/z : 145 (M+H) +.

[参考例69] cis-1, 2-シクロオクタンジアジド



cis-1,2-シクロオクタンジオール(4.82g)をジクロロメタン(60ml)に溶解し、トリエチルアミン(27.7ml)を加え、容器内をアルゴン置換した後、-78℃に冷却し、メタンスルホニルクロリド(7.7ml,100mmol)を滴下した。同温で延べ1時間攪拌した後、0℃で1時間攪拌後、反応液に水を加え分液し、有機層を水、0.5規定塩酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをN,N-ジメチルホルムアミド(80ml)に溶解し、アジ化ナトリウム(13.0g)を加え、65℃で19時間攪拌した。反応液にエーテル、水を加えて分液し、エーテル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で精製し、標題化合物(4.85g)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 49-1. 64 (6H, m), 1. 67-1. 78 (2H, m), 1. 81-1. 97 (4H, m), 3. 74-3. 76

(2H, m).

[参考例70] cis-1, 2-シクロオクタンジアミン 塩酸塩

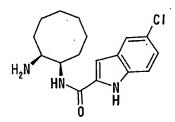


c i s -1, 2 - 2

 $^{1}H-NMR$  (DMSO)  $\delta:1.51$  (6H, br. s), 1.69 (2H, br. s), 1.79-1.99 (4H, m), 3.68-3.70 (2H, m), 8.66 (6H, br. s).

MS (ESI)  $m/z : 143 (M+H)^{+}$ .

[参考例 7 1] (±) -c is -N-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル] -1, 2-シクロオクタンジアミン



参考例 30 と同様な方法で、c i s-1, 2-シクロオクタンジアミンから標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 320 (M+H) +

[参考例72]  $N^1 - t e r t - プトキシカルボニル- N^2 - (5 - メチル-4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン- 2 - イル) カ$ 

ルポニルー1,2-エチレンジアミン

N-(2-アミノエチル) カルバミン酸 tert-ブチルエステル(1.0)g)  $\delta N$ , N - ジメチルホルムアミドに溶解し、(5 - メチルー4.5.6.7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボン酸 リチ ウム塩(純度90%、1、13g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3 エチルカルボジイミド 塩酸塩(1.79g)、1-ヒドロキシベンゾトリア ゾール1水和物(422mg)を加え、室温で23時間攪拌した。真空ポンプを 用いて溶媒を減圧下留去し、残さにジクロロメタン、飽和炭酸水素ナトリウム水 溶液を加え、分液した。水層からジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせ、無 水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを扣体とす るフラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=91: 9)で精製し、標題化合物(1.26g)を淡黄色固体として得た。  $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.43$  (9H, s), 2.51 (3H, m), 2. 81-2. 84 (2H, m), 2. 91-2. 95 (2H, m), 3. 35-3.40 (2H, m), 3. 53-3.57 (2H, m), 3. 71(2H, s), 5. 30 (1H, br. s), 7. 47 (1H, br. s). MS (FAB)  $m/z : 341 (M+H)^{+}$ .

[参考例73]  $N^1-$  ( $tert-プトキシカルボニル)<math>-N^2-$  [(1-フェ ニルスルホニル-5-クロロインドール-2-イル)スルホニル] -1, 2-エ チレンジアミン

N-(2-アミノエチル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル (1.0g)をジクロロメタンに溶解し、 $5-クロロ-1-フェニルスルホニル インドール-2-スルホニルクロリド (2.44g)、トリエチルアミン (1.73ml)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え分液し、水層 からジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し 溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=<math>4:1\rightarrow 3:2$ )で精製し、標題化合物 (2.83g)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 43 (9H, s), 3. 17-3. 21 (2H, m), 3. 28-3. 31 (2H, m), 4. 89 (1H, br. s), 5. 97-6. 00 (1H, m), 7. 42-7. 51 (4H, m), 7. 59-7. 65 (2H, m), 8. 11-8. 16 (3H, m). MS (FAB) m/z: 514 (M+H) +.

[参考例 7 4 ]  $N^1$  — t e r t —  $\vec{J}$  トキシカルボニル —  $N^1$  — メチル — 1, 2 — エチレンジアミン

文献(J. Med. Chem., 1990年, 33巻, 97頁)に従い合成を 実施した。N-メチル-1, 2-エチレンジアミン(5.57m1)をジクロロメタン(80m1)に溶解し、<math>0でジー ter t-ブチルジカルボナート (4.37g)のジクロロメタン溶液(20m1)を加え、その後、室温で一晩

攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水 硫酸ナトリウムで乾燥した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロ ロホルム:メタノール=9:1→4:1)で精製し、最初の流分から標題化合物 (2.96g)を淡黄色油状物として得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.37$  (9H, s), 2.63 (2H, t, J=6.7Hz), 2.77 (3H, s), 3.12 (2H, t, J=6.7Hz).

MS (ESI)  $m/z : 175 (M+H)^{+}$ .

また、次の流分から $N^1$ -( $tert-プトキシカルボニル)-<math>N^2$ -メチル-1, 2-エチレンジアミン(339mg)を淡黄色油状物として得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 36 (9H, s), 2. 24 (3H, s), 2. 46 (2H, t, J=6. 5Hz), 2. 97 (2H, q, J=6. 5Hz), 6. 68 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z : 175 (M+H)^{+}$ .

[参考例 75 ]  $N^1$  — メチル —  $N^2$  — [(5 — メチル — 4 , 5 , 6 , 7 — テトラ ヒドロチアゾロ [5 , 4 — c ] ピリジン — 2 一 イル)カルボニル ] -1 , 2 — エチレンジアミン 塩酸塩

 $N^{1}$ - (tert-ブトキシカルボニル)  $-N^{1}$ -メチルー1, 2-エチレンジアミン (1.05g) をN, N-ジメチルホルムアミド (30ml) に溶解し、5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (157mg)、1-エチルー3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩 (181mg), 1-ヒドロキシ

ベンゾトリアゾール1水和物(42mg)を溶解し室温で一晩攪拌した。真空ポンプを用いて溶媒を減圧下に留去し、残さにジクロロメタン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液し、水層からジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=23:2)で精製し、得られた化合物を少量のジクロロメタンに溶解し、飽和塩酸エタノール溶液(8m1)を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、酢酸エチルを加え、生じた沈殿を濾取し、標題化合物(697mg)を淡黄色固体として得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2. 54 (3H, s), 2. 89 (3H, s), 3. 02-3. 28 (4H, m), 3. 43-3. 74 (4H, br m), 4. 45 (1H, br. s), 4. 66 (1H, br. s), 8. 79 (2H, br. s), 9. 04 (1H, t, J=5. 9Hz), 11. 88 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z : 255 (M+H)^{+}$ .

[参考例 7 6]  $N^1$ - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -  $N^2$ -メチル-1, 2-エチレンジアミン 塩酸塩

 $N^{1}$ - (tert-プトキシカルボニル)  $-N^{1}$ -メチル-1, 2-エチレンジアミン(348mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(5m1)に溶解し、5-クロロインドール-2-カルボン酸(391mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(575mg), 1-ヒドロキシベンプトリアゾール1水和物(135mg)を加え室温で3日攪拌した。

溶媒を減圧下留去した後、残さにジクロロメタン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、シリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=47:3)で精製した。得られた淡黄色固体をジクロロメタン(10ml)、メタノール(10ml)に懸濁させ、飽和塩酸エタノール溶液(10ml)を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮し、酢酸エチルを加え、生じた沈殿を濾取し、標題化合物(288mg)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2. 59 (3H, t, J=5. 4Hz), 3. 11 (2H, quint, J=5. 9Hz), 3. 61 (2H, q, J=5. 9Hz), 7. 19 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2Hz), 7. 22 (1H, d, J=1. 2Hz), 7. 44 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 71 (1H, d, J=2. 2Hz), 9. 00 (1H, t, J=5. 9Hz), 9. 03 (2H, br. s), 11. 89 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z : 252 (M+H)^{+}$ .

[参考例 7 7]  $N^1$  – t e r t – ブトキシカルボニル –  $N^1$ ,  $N^2$  – ジメチル – 1, 2 – エチレンジアミン

$$-\overset{\mathsf{H}}{\underset{\mathsf{N}}{\bigvee}}\overset{\mathsf{N}}{\underset{\mathsf{N}}{\longleftarrow}}\overset{\mathsf{0}}{\underset{\mathsf{N}}{\longleftarrow}}$$

N, N'ージメチルー1, 2-エチレンジアミン(1.07m1)をジクロロメタンに溶解し、室温下ジー t e r t - ブチルジカルボナート(2.18g)を加え、一晩攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=4:1)で精製し、標題化合物(678mg)を黄色油状化合物として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.46$  (9H, s), 2.48 (3H, b)

r. s), 2. 78 (2H, br. s), 2. 89 (3H, s), 3. 37 (2 H, br. s).

MS (ESI) m/z : 189 (M+H) +

[参考例78] 4-(2-ピリジル)安息香酸

2-(p-トルイル) ピリジン(17.2g)を水(200m1)に懸濁し、過マンガン酸カリウム(21.0g)を加え、18時加熱還流した。放冷し、不溶物をろ去したのち、ろ液にジクロロメタンを加え、水層を分離し2規定塩酸で酸性にした。水溶液を濃縮し、沈殿物をろ取して標題化合物(7.07g)を白色固体として得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7. 60 (1H, t, J=5. 9Hz), 8. 08 (2H, d, J=7. 8Hz), 8. 17 (2H, m), 8. 21 (2 H, d, J=7. 8Hz), 8. 78 (1H, d, J=4. 9Hz). MS (EI) m/z: 199 (M<sup>+</sup>).

[参考例79] チアゾロ[4,5-c] ピリジン

3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メルカプトピリジン(特開平4-321691)(9.20g)をぎ酸(60m1)に溶解し、4時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残さに5規定水酸化カリウム水溶液(100m1)とエーテルを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を減圧下留去した。残さにエーテルを加え、析出した固体をろ取し、標題化合物(3.97g)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7. 93 (1H, d, J=5. 4Hz), 8. 60 (1H, d, J=5. 4Hz), 9. 07 (1H, s), 9. 46 (1H, s).

[参考例80] 5 - メチル-4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ[4, 5 - c] ピリジン

参考例4と同様な方法で、チアゾロ[4, 5-c]ピリジンから標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2. 52 (3H, s), 2. 77 (2H, t, J=5. 4Hz), 2. 92-3. 00 (2H, m), 3. 69 (2H, t, J=2. 0Hz), 8. 61 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 155 (M+H)^{+}$ .

[参考例81] 5 - メチル-4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [4, 5 - c] ピリジン-2 - カルボン酸 リチウム塩

参考例 5 と同様な方法で、5 - メチル- 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [4 , 5 - c ] ピリジンから標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2. 38 (3H, s), 2. 64 (2H, br. s), 2. 80 (2H, br. s), 3. 44 (2H, br. s). MS (FD) m/z:199 (M+H) +.

[参考例82] 6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c] ピリジン

3 - [(2-アミノ) エチル]] チオフェン (Arkiv f r kemi, 1971年, 32巻, 217頁) (4.50g) に氷冷下で35%ホルムアルデヒド水溶液 (6ml) を加え、90℃で3時間加熱攪拌した。反応液を室温まで戻し、ベンゼンで抽出し、有機層を水で洗浄したのち、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さに7規定塩酸を加え室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、3規定水酸化ナトリウム水溶液(100ml) とジクロロメタンを加え分液操作をおこなった。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去したのち、残さをジクロロメタン(200ml) に溶解し、35%ホルムアルデヒド水溶液(2ml)、酢酸(2ml)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(11.24g)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に3規定水酸化ナトリウム水溶液(100ml)を加え、有機層を分離したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さを減圧下留去したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さを減圧蒸留(0.3mmHg, 45-47℃)に付し、標題化合物(1.82g)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2. 49 (3H, s), 2. 70-2. 80 (4H, m), 3. 64 (2H, s), 6. 78 (1H, d, J=4. 9Hz), 7. 09 (1H, d, J=4. 9Hz).

MS (FAB) m/z : 154 (M+H) +.

[参考例83] 6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩

参考例 5 と同様な方法で、6 - メチル-4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [2, 3 - c] ピリジンから標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2. 48-2. 70 (4H, m), 3. 3 0-3. 50 (3H, m), 3. 61 (1H, s), 7. 01 (1H, s).

MS (FD) m/z : 198 (M+H) +

[参考例84] 2-クロロ-5-(N, N-ジメチルアミノ)-4,5,6,7 -テトラヒドロベンゾ [d] チアゾール

2-クロロー5-オキソー4、5、6、7ーテトラヒドロベンゾ [d] チアゾール (Helv. Cim. Acta., 1994年, 77巻, 1256頁) (2.0g) をメタノール (100ml) に溶解し、酢酸アンモニウム (8.2g), 水素化シアノホウ素ナトリウム (4.0g) を加え加熱還流した。20時間後反応を停止し、塩酸を加え過剰の水素化シアノホウ素ナトリウムを壊してから溶媒を減圧下留去し、1規定水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にしたのち、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し淡黄色油状物を得た。この油状物をメタノール (50ml) に溶解し、ホルムアルデヒド水溶液 (4.29g), 水素化シアノホウ素ナトリウム (3.49g) を加え室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、ジクロロメタンを加え飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製し、標題化合物 (740mg) を淡黄色油状物として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.71-1.78$  (1H, m), 2.10-2.19 (1H, m), 2.35 (6H, s), 2.66-2.94 (5H, m).

MS (FAB)  $m/z : 217 (M+H)^{+}$ .

[参考例85] [5-(N, N-ジメチルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ [d] チアゾール-2-イル] カルボン酸 リチウム塩

2-クロロ-5-(N, N-ジメチルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [d] チアゾール(750mg)をエーテル(15ml)に溶解し、-78℃に冷却後1. 5規定 t e r t - ブチルリチウム(3.5ml)を加え攪拌した。20分後炭酸ガスをバブリングし、15分程してからバブリングを止め、反応液を室温まで戻し、減圧下濃縮することで標題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 75-1. 78 (1H, m), 1. 9 8-2. 07 (1H, m), 2. 50 (6H, s), 2. 64-2. 88 (5 H, m).

## [参考例86]

4- (モルホリノメチル) チアゾール

$$0 \\ N$$

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2. 45-2. 60 (4H, br), 3. 65 -3. 90 (6H, br), 7. 21 (1H, s), 8. 79 (1H, s). MS (ESI) m/z:185 (M+H) +.

[参考例87] 5- [(N, N-ジメチルアミノ) メチル] チアゾール

$$-N$$

参考例86と同様の方法で、5-メチルチアゾール(5.00g)、N-プロモンはく酸イミド(8.97g)および $\alpha$ ,  $\alpha'$  -アゾビスイソプチロニトリル(414mg)を用いて、5-(プロモメチル)チアゾールのN,N-ジメチルホルムアミド溶液を調整し、モルホリン(2.20m1)およびトリエチルアミン(7.02m1)と反応させて、標題化合物(1.76g)を黄色油状物質として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2. 27 (6H, s), 3. 68 (2H, s), 7. 70 (1H, s), 8. 75 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z : 143 (M+H)^{+}$ .

[参考例88] 4- (モルホリノメチル) チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩

アルゴン雰囲気下、4-(モルホリノメチル)チアゾール(640mg)をジェチルエーテル(5m1)に溶解し、-78℃でn-ブチルリチウム(1.54規定へキサン溶液、2.50m1)を滴下した。この反応液を氷冷下10分間撹拌し、再び-78℃まで冷却して炭酸ガスを20分間吹き込んだのち、室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮し、粗製の標題化合物(873mg)を黄色粉末として得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2. 40 (4H, br. s), 3. 50-3. 70 (6H, m), 7. 34 (1H, s).

[参考例89] 5- [(N, N-ジメチルアミノ)メチル]チアゾール-2-カールボン酸 リチウム塩

$$-N \xrightarrow{S \text{COOLi}}$$

参考例 5 と同様の方法で、5 - [(N, N-ジメチルアミノ) メチル] チアゾール(1.81g)から、標題化合物(2.34g)を紫色粉末として得た。  $^1$  H - NMR( $DMSO-d_6$ ) $\delta:2.14$ (6 H, br.s),3.56(2 H, br.s),7.51(1 H, s).

[参考例90] 2-アミノ-5-tert-ブトキシカルボニルー4, 6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-d] チアゾール

$$\begin{array}{c} \longrightarrow \\ 0 \\ \longrightarrow \\ 0 \\ \end{array}$$

1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリドン(1.58g)をシクロへキサン(10m1)に溶解し、p-トルエンスルホン酸1水和物(8.12mg)、ピロリジン(607mg)を加え、ディーンスタークの装置により脱水しながら1.5時間加熱還流した。上澄液をとり減圧下濃縮したのち、残さをメタノール(5m1)に溶解し硫黄粉末(274mg)を加え、氷冷下15分間撹拌した。反応液にシアンアミド(377mg)のメタノール溶液(2m1)をゆっくり滴下し室温で終夜攪拌した。さらに、2時間加熱還流し、反応液を濃縮したのち、ジクロロメタンと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン=1:39)で精製し、標題化合物(248mg)を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>) δ1. 50 (9H, s), 4. 34-4. 37 (1 H, m), 4. 40-4. 45 (1H, m), 4. 49-4. 55 (2H, m), 4. 99 (2H, m).

[参考例91] 2 - プロモー5 - tert-ブトキシカルボニルー4, 6 - ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-d] チアゾール

$$\rightarrow 0$$
 $N \longrightarrow S$ 
 $Br$ 

臭化第二銅(445mg)をN, N-ジメチルホルムアミドに懸濁し、亜硝酸 tertープチル(256mg)を室温で滴下した。氷冷下で2-アミノ-5-(tertープトキシカルポニル)-4,6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]チアゾール(400mg)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(1m1)を加えたのち、反応液を60℃で1.5時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルおよび飽和食塩水を加え、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:へキサン=1:4)にて精製し、標題化合物(174mg)を淡黄色粉末として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.51$  (9H, s), 4.52-4.55 (1H, m), 4.57-4.67 (3H, m).

MS (FAB)  $m/z : 305 (M+H)^{+}$ .

[参考例92] 5- (ベンゼンスルホニル) -4, 6-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 4-d] チアゾール

$$\begin{array}{c|c} & 0 & \\ &$$

1) 室温で4,  $5-ジメチルチアゾール(5.00g)、N-ブロモこはく酸イミド(15.7g)および<math>\alpha$ ,  $\alpha$ '-アゾピスイソブチロニトリル(362 mg)をジクロロエタン(500ml)に溶解させ、1時間加熱還流した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:ジエチルエーテル

=1:4) で精製し、4,5-ビス(プロモメチル)チアゾール(5.24g) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>HNMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4. 64 (2H, s), 4. 74 (2H, s), 8. 75 (1H, s).

2) 氷冷下、ベンゼンスルホンアミド(638mg)および4,5ービス(ブロモメチル)チアゾール(1.10g)をジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、60%油性水素化ナトリウム(357mg)を一度に加えて室温で3時間撹拌した。水およびジクロロメタンを加えて分液し、油層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン:酢酸エチル=9:1)で精製し、標題化合物(137mg)を無色粉末として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:4$ . 60-4. 63 (2H, m), 4. 70-4. 73 (2H, m), 7. 52-7. 64 (3H, m), 7. 88-7. 92 (2H, m), 8. 71 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 267 (M+H)^{+}$ .

[参考例93] 4, 6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-d] チアゾール 臭 化水素酸塩

$$\mathsf{HN} \overbrace{\hspace{1cm}}^{S} \hspace{-1cm} \searrow$$

5-(ベンゼンスルホニル)-4, 6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d] チアゾール (800mg)、フェノール  $(800\mu1)$  および47%臭化水素酸 (5.00m1) の混合物を 2 時間加熱還流した。室温まで冷却したのち、酢酸エチルおよび水を加えて分液し、水層を減圧下溶媒留去した。残さに酢酸エチルを加えて析出した無色粉末をろ取し、標題化合物 (521mg) を得た。 $^1H-NMR(DMSO-d_6)$   $\delta:4.42(2H,br.s)$ , 4.56(2H,br.s), 9.14(1H,s).

MS (FAB) m/z : 127 (M+H) +.

[参考例94] 5-メチル-4, 6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-d]チ アゾール

$$-N$$

参考例12と同様の方法で、4,6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d] チアゾール 臭化水素酸塩およびホルマリンから標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2. 67 (3H, s), 3. 95-3. 99 (2H, m), 4. 01-4. 05 (2H, m), 8. 69 (1H, s). MS (ESI) m/z: 141 (M+H) +.

[参考例95] 5-メチル-4, 6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩

$$-N$$
 COOLi

アルゴン雰囲気下、5-メチルー4, 6-ジヒドロー5 Hーピロロ [3, 4-d] チアゾール(771 mg)をテトラヒドロフラン(10 m l)に溶解しー78 でまで冷却した。この反応液に t e r t -ブチルリチウム(1.54 規定ペンタン溶液,3.93 m l)を滴下し、氷冷下1時間撹拌し、再び-78 でまで冷却して炭酸ガスを20 分間吹き込んだ後、室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮し粗製の標題化合物(1.08 g)を茶色粉末として得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2. 52 (3H, s), 3. 73 (2H, t, J=3. 2Hz), 3. 87 (2H, t, J=3. 2Hz).

[参考例96] 2-プロモー5-イソプロピルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアプロ[5, 4-c] ピリジン

2ープロモー4, 5, 6, 7ーテトラヒドロチアゾロ[5, 4ーc]ピリジントリフルオロ酢酸塩(5.00g)をジクロロメタン(200m1)に懸濁し、トリエチルアミン(4.16m1)を加え溶液になるまで室温で攪拌した。反応液に酢酸(2.55m1)、アセトン(17m1)を加え室温で2分攪拌した。反応液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(19.1g)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に3規定水酸化ナトリウム水溶液(200m1)を加え分液操作をおこなった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=100:1)により精製し、標題化合物(3.45g)を黄色油状物質として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 13 (6H, d, J=6.6Hz), 2. 86 (4H, s), 2. 92-3. 01 (1H, m), 3. 70 (2H, s). MS (FAB) m/z: 261 (M<sup>+</sup>).

[参考例 9 7] 5 - イソプロピル-4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2 - カルボン酸 リチウム塩

参考例 13 と同様の方法で、2 ーブロモー5 ーイソプロピルー4, 5, 6, 7 ーテトラヒドロチアゾロ [5, 4 ー c ] ピリジンから標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:0.90-1.20$  (6H, m), 2.6 0-3.03 (5H, m), 3.58-4.00 (2H, m).

[参考例98] 5-tert-ブトキシカルポニル-4,5,6,7-テトラヒ

ドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩

参考例13と同様の方法で、2-プロモ-5-tert-プトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジンから標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 42 (9H, s), 2. 69-2. 7 7 (2H, m), 3. 60-3. 68 (2H, m), 4. 51-4. 58 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z : 285 (M+H)^{+}$ .

[参考例99] 2 - ブロモ-5 - メトキシカルボニル-4 - チアゾール酢酸 メ チルエステル

亜硝酸 tertーブチル(15.5g)のアセトニトリル(500ml)溶液に、氷冷下、臭化第二銅(26.8g)を一度に加えた。この反応液に、2-アミノ-5-メトキシカルボニルー4-チアゾール酢酸メチルエステル(薬学雑誌、1966年、86巻、300頁)(23.0g)のアセトニトリル溶液(500ml)を45分間で滴下し、氷冷下で1時間、室温で30分間撹拌した。溶媒を濃縮し、残さに10%塩酸およびジエチルエーテルを加えて、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:4)により精製し、標題化合物(25.9g)を黄色固体として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta:3.73$  (3H, s), 3.87 (3H,

s), 4. 21 (2H, s).

[参考例100] 4-(2-ヒドロキシエチル)-5-ヒドロキシメチルチアゾール

氷冷下、水素化リチウムアルミニウム(9.03g)のテトラヒドロフラン(500m1)懸濁液に2ープロモー5ーメトキシカルボニルー4ーチアゾール酢酸メチルエステル(23.4g)のテトラヒドロフラン(500m1)溶液を1時間かけて滴下した。さらに氷冷下で1時間撹拌したのち、水(9m1)、35%水酸化ナトリウム水溶液(9m1)、水(27m1)を順次加えて室温で1時間撹拌した。反応液に無水硫酸マグネシウムを加えて撹拌後、不溶物をセライトろ過で除去し、濾液を濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン=7:93)で精製し、標題化合物(8.64g)を黄色油状物として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3. 01 (2H, t, J=5. 5Hz), 3. 30 (1H, br. s), 3. 57 (1H, br. s), 3. 90 (2H, br. s), 4. 75 (2H, br. s), 8. 66 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z : 160 (M+H)^{+}$ .

[参考例101] 4-(2-メタンスルホニルオキシエチル)-5-(メタンスルホニルオキシメチル)チアゾール

4-(2-E) ロキシエチル)-5-(E) ロキシメチル)チアゾール (8.64g) およびトリエチルアミン(45.4ml)をジクロロメタン

(500ml) に溶解した溶液に、-78℃でメタンスルホニルクロライド (12.6ml) のジクロロメタン溶液を20分間かけて滴下した。-78℃で 15分間、0℃で1時間撹拌したのち、水を加え、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗製の標題化合物(13.4g)を 淡黄色油状物として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2. 93 (3H, s), 3. 03 (3H, s), 3. 28 (2H, t, J=6. 3Hz), 4. 61 (2H, t, J=6. 3Hz), 5. 44 (2H, s), 8. 84 (1H, s).

[参考例102] 5-(1-メチルシクロプロピル)-4,5,6,7-テトラ ヒドロチアゾロ[5,4-c] ピリジン

4-(2-メタンスルホニルオキシエチル)-5-(メタンスルホニルオキシメチル)チアゾール(4.46g)を含むジクロロメタン(20m1)に、氷冷下、1-メチルシクロプロピルアミン 塩酸塩(J.Org.Chem.,1989年,54巻,1815頁)(1.89g)を加えて室温で終夜撹拌した。さらに、1-メチルシクロプロピルアミン 塩酸塩(1.89g)を追加して、室温で20時間、さらに加熱還流して5時間撹拌した。反応液にジクロロメタンおよび水を加えて、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン=1:49)で精製し、標題化合物(944mg)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0. 40-0. 50 (2H, m), 0. 68-0. 73 (2H, m), 1. 16 (3H, s), 2. 88-2. 94 (2H, m), 3. 03 (2H, t, J=5. 7Hz), 3. 89 (2H, br. s),

8.60 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z : 195 (M+H)^{+}$ .

[参考例103] 5-(1-メチルシクロプロピル)-4, 5, 6, 7-テトラ ヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩

参考例5と同様の方法で、5-(1-メチルシクロプロピル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジンから標題化合物を得た。  $^1$ H-NMR (DMSO-d $_6$ )  $\delta$ : 0. 39 (2H, br. s), 0. 56 (2H, br. s), 1. 10 (3H, br. s), 2. 66 (2H, br. s), 2. 66 (2H, br. s), 2. 89 (2H, br. s), 3. 75 (2H, br. s). [参考例104] 5-(tert-ブチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチ

$$\rightarrow$$
N

アゾロ「5.4-c] ピリジン

参考例 1 0 2 と同様の方法により、4-(2-メタンスルホニルオキシエチル) -5-(メタンスルホニルオキシメチル) チアゾールおよび t e r t -ブチルアミンから標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.20$  (9H, s), 2.87-2.96 (4H, m), 3.87 (2H, s), 8.59 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z:197 (M+H)^{+}$ .

[参考例105] 5-(tert-ブチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチ アゾロ [5, <math>4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩

参考例5と同様の方法で、5-(tert-プチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアプロ <math>[5, 4-c] ピリジンから、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 09 (9H, br. s), 2. 65 (2H, br. s), 2. 75-2. 85 (2H, m), 3. 71 (2H, br. s).

[参考例106] 5-(1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-4, 5,6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン

参考例 102 と同様の方法により、4-(2-メタンスルホニルオキシエチル) -5-(メタンスルホニルオキシメチル) チアゾールおよび 2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>) δ:1.15 (6H, s), 2.91 (4H, s), 3.45 (2H, s), 3.87 (2H, s), 8.63 (1H, s). [参考例107] 5-[2-(tert-プチルジフェニルシリルオキシ)-1,1-ジメチルエチル]-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c] ピリジン

5-(1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアプロ <math>[5, 4-c] ピリジン (1. 24g) のN, N-ジメチルホル

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.07$  (9H, s), 1.15 (6H, s), 2.83-2.90 (2H, m), 2.93-3.00 (2H, m), 3.63 (2H, s), 3.97 (2H, s), 7.35-7.48 (6H, m), 7.63-7.70 (4H, m), 8.58 (1H, s). MS (ESI) m/z:451 (M+H) +.

[参考例108] 5-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-1, 1-ジメチルエチル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩

参考例 5 と同様の方法で、5-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-1,1-ジメチルエチル]-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ <math>[5,4-c] ピリジンから、標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.01$  (9H, s), 1.11 (6H, s), 2.55-2.65 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.80 (2H, br. s), 7.40-7.52 (6H, m), 7.60-7.65 (4H, m).

[参考例109] 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-トリメチレンチアゾロ[4, 5-d] ピリダジン

1) 室温で4,  $5-ジメチルチアゾール(5.00g)、N-ブロモこはく酸イミド(15.7g)および<math>\alpha$ ,  $\alpha$ '-アゾビスイソブチロニトリル(362 mg)を二塩化エチレン(500ml)に溶解させ、1時間加熱還流した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:ジエチルエーテル=1:4)で精製し、4, 5-ビス(ブロモメチル)チアゾール(5.24g)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>HNMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4. 64 (2H, s), 4. 74 (2H, s), 8. 75 (1H, s).

2) 氷冷下、4,5ービス(ブロモメチル)チアゾール(1.37g)および 1,2ートリメチレンヒドラジン 塩酸塩(WO9532965)(732 mg)をエタノール(15m1)に懸濁させ、トリエチルアミン(2.82 m1)を5分間で滴下した。室温で2時間撹拌したのち、溶媒を留去し、残さに ジクロロメタン(50m1)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて有機 層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン=3:47)で精製し、標題化合物(358mg)を黄色粉末として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2. 10-2. 25 (2H, m), 3. 01 (4H, br. s), 3. 95 (2H, s), 3. 99 (2H, br. s), 8. 64 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 182 (M+H) +.

[参考例110] 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチア ゾロ[4, 5-d] ピリダジン

参考例109と同様の方法で、4,5-ビス(ブロモメチル)チアゾール (2.20g) および1,2-テトラメチレンヒドラジン 塩酸塩 (US5726126) から標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.$  77 (4H, br. s), 2. 20-3. 50 (4H, br), 3. 92 (4H, br. s), 8. 65 (1H, s). MS (FAB) m/z:196 (M+H) +.

[参考例111] 4, 5, 6, 7ーテトラヒドロー5, 6ートリメチレンチアゾロ [4, 5-d] ピリダジン-2ーカルボン酸 リチウム塩

参考例 5 と同様の方法で、4, 5, 6, 7 ーテトラヒドロー5, 6 ートリメチレンチアゾロ「4, 5 ー d ] ピリダジンから標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.90-2.10$  (2H, m), 2.6 0-3.10 (4H, br. s), 3.65-4.00 (4H, m).

[参考例112] 4, 5, 6, 7ーテトラヒドロー5, 6ーテトラメチレンチア ゾロ[4, 5-d] ピリダジン-2-カルボン酸 リチウム塩

参考例5と同様の方法で、4,5,6,7-テトラヒドロ-5,6-テトラメ チレンチアゾロ[4,5-d]ピリダジンから標題化合物を得た。

[参考例113] 6-(tert-ブトキシカルボニル)-5,7-ジヒドロー

2-メチルチオピロロ[3, 4-d] ピリミジン

1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピロリドン(4.57g)を室温にてN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(30m1)を加え、140℃で1時間加熱した。反応液を室温まで放冷後、減圧下濃縮した。残渣にヘキサンを加えて析出した黄色粉末をろ取し、これをエタノール(100m1)に溶解させ、溶液に室温にてメチルイソチオ尿素硫酸塩(9.24g)およびナトリウムエトキシド(4.52g)を加え、24時間加熱還流した。反応液に飽和食塩水およびジエチルエーテルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン=1:99)で精製し、標題化合物(1.10g)を淡黄色粉末として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 51 (9H, s), 2. 57 (3H, m), 4. 15-4. 45 (4H, m), 8. 39 (1/2H, s), 8. 43 (1/2H, s).

MS (FAB)  $m/z : 268 (M+H)^{+}$ .

[参考例114] 6-(tert-ブトキシカルボニル)-5,7-ジヒドロ-2-メチルスルホニルピロロ[3,4-d] ピリミジン

6-(tert-ブトキシカルボニル)-5,7-ジヒドロ-2-メチルチオ ピロロ[3,4-d] ピリミジン(1.08g)のジクロロメタン溶液(20ml)に、氷冷下m-クロロ過安息香酸(1.99g)を加え5時間攪拌した。

反応液に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびジクロロメタンを加え、分液したのち、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。 減圧下溶媒を留去し、残さにヘキサンを加えて、析出した粉末をろ取、標題化合物(1.09g)を無色粉末として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 53 (9H, s), 3. 36 (3H, m), 4. 77-4. 90 (4H, m), 8. 77 (1/2H, s), 8. 81 (1/2H, s).

MS (FAB) m/z : 300 (M+H) +

[参考例115] 6-(tert-ブトキシカルボニル)-2-シアノ-5,7 -ジヒドロピロロ[3,4-d] ピリミジン

6-(tert-ブトキシカルボニル)-5,7-ジヒドロ-2-メチルスルホニルピロロ[3,4-d]ピリミジン(1.05g)のジクロロメタン(30m1)溶液に、室温にてシアン化テトラブチルアンモニウム(1.04g)を加え室温で1時間攪拌した。反応液に1規定水酸化ナトリウムを加え、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:アセトン=20:1)で精製し、標題化合物(776mg)を無色粉末として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta:1.52$  (9H, s), 4.70-4.85 (4H, m), 8.68-8.77 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 247 (M+H) +.

[参考例116] 6-(tert-プトキシカルボニル)-5,7-ジヒドロー 2-メトキシカルボニルピロロ[3,4-d] ピリミジン

6-(tert-jh+ シカルボニル) - 2 - シアノ-5, 7 - ジヒドロピロ ロ [3, 4-d] ピリミジン (776mg) のメタノール (10ml) 溶液に、室温にて、濃塩酸 (5ml) を加え、100 で 1 時間攪拌した。放冷後、反応 液を減圧下濃縮し、残さをメタノール (10ml) に溶解し、室温にてトリエチルアミン (2.20ml) およびジー tert-jh がカーボナート (1.37g) を加え1時間攪拌した。減圧下濃縮し、ジクロロメタンおよび飽 和食塩水を加えて分液したのち、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール:ジクロロ メタン=3:97) で精製し、標題化合物 (317mg) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 53 (9H, s), 4. 09 (3H, s), 4. 75-4. 85 (4H, m), 8. 81 (1/2H, s), 8. 85 (1/2H, s).

MS (FAB)  $m/z : 280 (M+H)^{+}$ .

[参考例117] 1ーイソプロピルピペリジン-4ーカルボン酸 リチウム塩

1 ーイソプロピルピペリジンー4 ーカルボン酸 エチルエステル (Farmaco., 1993年, 48巻, 1439頁) (3.43g) をテトラヒドロフラン(60ml)に溶解し、水(15ml)および水酸化リチウム(421mg)を室温にて加え、終夜撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、標題化合物(3.05g)を白色固体として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1. 05 (6H, d, J=6.6Hz), 1. 65-1.78 (2H, m), 1. 83-1.94 (2H, m), 2.07 (1H, tt, J=11.4, 3.9Hz), 2.20 (2H, dt, J=2.7, 11.6Hz), 2.60-2.72 (1H, m), 2.84-2.95 (2H, m).

[参考例118] 5 - クロロインドール-2-カルボン酸 p-ニトロフェニルエステル

$$0_2N$$

5 - クロロインドールー2 - カルボン酸(20g)をジクロロメタン(1500ml)に懸濁し、N, N-ジメチルホルムアミド(2ml)を加えたのち、塩化チオニル(11ml)を室温で滴下した。反応液を一晩過熱還流したのち、減圧下濃縮した。残さをジクロロメタン(1000ml)に溶解し、トリエチルアミン(84.7ml)を氷冷下で加えたのち、p-ニトロフェノール(14.2g)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルと0.2規定塩酸を加え、分液操作をおこなった。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムにより乾燥した。溶媒を減圧下留去し標題化合物(29.9g)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7. 35 (1H, dd, J=9. 0, 1. 7H z), 7. 39-7. 42 (2H, m), 7. 45 (2H, dd, J=7. 3, 1. 7Hz), 7. 73 (1H, d, J=1. 0Hz), 8. 35 (2H, dd, J=7. 3, 1. 7Hz), 9. 09 (1H, br. s).

MS (FD) m/z: 316 (M<sup>+</sup>).

[参考例119] 6-クロロー4-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸

6-クロロー4-ヒドロキシー2-メトキシカルボニルナフタレン(J. Chem. Research (S), 1995年, 638頁)(473mg)をエタノール(10 m l)に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(4.0 m l)を加え、室温で2時間攪拌した。その後60で1時間、さらに70で6時間攪拌したのち、溶媒を減圧下に留去し、1 規定塩酸水溶液、酢酸エチルを加えて分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、標題化合物(442 m g)を淡黄色固体として得た。

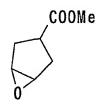
 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7. 43 (1H, d, J=1. 2Hz), 7. 58 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2Hz), 8. 07-8. 09 (2H, m), 8. 13 (1H, d, J=2. 2Hz), 10. 69 (1H, s), 12. 99 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z : 223 (M+H)^{+}$ .

[参考例120] (±) - t r a n s - N - [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン- 2 - イル)カルボニル] - 1, 2 - シクロペンタンジアミンの光学活性体の分離

ンタンジアミン(1.83g)を2-プロパノール(15m1)に溶解し、HPLCで精製した。カラムとしてCHIRALPAK ADを用い、ヘキサン:2-プロパノール:ジエチルアミン=75:25:0.5を溶媒として流速6m1/分で溶出させ、32分および45分に流出するフラクションをそれぞれ集め、(1S,2S) -体(675mg)をオレンジ色油状物として、(1R,2R)-体(673mg)を茶色油状物として得た。

[参考例121] 1, 2-エポキシー4-メトキシカルボニルシクロペンタン



3-シクロペンテンカルボン酸(J. Org. Chem. , 1984年, 49 巻, 928頁)(2. 42g)をメタノール(8m1)、2, 2-ジメトキシプロパン(32m1)に溶解し、塩化トリメチルシラン(253  $\mu$ 1)を滴下し、室温で 6. 5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さをジクロロメタン(50 m1)に溶解し、氷冷下でm-クロロ過安息香酸(70%, 4. 93g)を加えた。室温に戻し、5時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、標題化合物(1.59g)を無色油状物として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.86-1.92$  (2H, m), 2.32-2.38 (2H, m), 2.61-2.70 (1H, m), 3.53 (2H, s), 3.68 (3H, s).

[参考例122] (1R\*, 2R\*) -1, 2-ジヒドロキシ-4-メトキシカ ルボニルシクロペンタン

1,2-エポキシー4-メトキシカルボニルシクロペンタン(37.7g)をテトラヒドロフラン(500ml)および水(500ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、硫酸(13.3ml)を滴下し、室温で4時間攪拌した。反応液に炭酸ナトリウムおよび炭酸水素ナトリウムを加えて中性から弱アルカリ性に調節し、溶媒を減圧下留去した。残さをジクロロメタンおよび酢酸エチルで抽出し、不溶物を濾去したのち、ろ液を減圧下濃縮し、標題化合物(35.5g)を淡黄色油状物として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.81-1.93$  (2H, m), 2.20-2.37 (2H, m), 2.84 (1H, br. s), 2.99-3.07 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.97-4.01 (1H, s), 4.08-4.12 (1H, m), 4.56 (1H, br. s).

[参考例123] (1 $R^*$ , 2 $R^*$ ) - 1, 2 - ビス (メタンスルホニルオキシ) - 4 - メトキシカルボニルシクロペンタン

(1R\*, 2R\*) - 1, 2-ジヒドロキシー4-メトキシカルボニルシクロペンタン (700mg) をジクロロメタン (10m1) に溶解し、トリエチルアミン (3.63m1) を加え、アルゴン置換した後、-78 に冷却し、塩化メタンスルホニル (1.01m1) を滴下した。0 に昇温し、2 時間攪拌した

後、水を加え分液した。有機層を分離して無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去したのち、残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル: ヘキサン=1:1)で精製し、標題化合物(521 mg)を淡黄色油状物として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta: 2. 21-2. 29$  (2H, m), 2. 42-2. 63 (2H, m), 3. 02-3. 14 (7H, m), 3. 72 (3H, s), 5. 07-4. 11 (1H, m), 5. 13-5. 17 (1H, m). MS (FAB) m/z: 317 (M+H) +.

[参考例124] (1R\*, 2R\*) -1, 2-ジアジド-4-メトキシカルボ ニルシクロペンタン

$$N_3^{\text{num}} \stackrel{\text{COOMe}}{\underset{N_3}{\bigvee}}$$

 $(1R^*, 2R^*)$  -1,  $2-\forall$ Z (メタンスルホニルオキシ) -4-メトキシカルボニルシクロペンタン (27.3g) をN, N-ジメチルホルムアミド(200m1) に溶解し、アジ化ナトリウム (33.7g) を加え、75℃で16時間攪拌した。放冷後、水を加え、エーテルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、標題化合物 (11.53g) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>) δ: 1. 92-2. 02 (2H, m), 2. 34-2. 43 (2H, m), 2. 96-3. 04 (1H, m), 3. 72 (3H, s), 3. 75-3. 80 (1H, m), 3. 85-3. 90 (1H, m). [参考例125] (1R\*, 2R\*) -N<sup>1</sup>-[(5-クロロインドール-2-イ

ル)カルボニル] -4-メトキシカルボニル-1,2-シクロペンタンジアミン (立体異性体の混合物)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 51-1. 81 (2H. m), 2. 0 5-2. 34 (2H, m), 2. 93-3. 04 (1H, m), 3. 15-3. 22 (1H, m), 3. 62, 3. 63 (3H, each s), 3. 87-3. 94 (1H, m), 7. 15-7. 19 (2H. m), 7. 43 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 70 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 37-8. 42 (1H, m), 11. 74 (1H, br. s).

[参考例126] (1R\*, 2R\*) -1, 2-ジヒドロキシー4-メトキシシ

MS (FAB)  $m/z : 336 (M+H)^{+}$ .

クロペンタン

3 - シクロペンテン-1 - オール (1.68g) およびヨウ化メチル (1.25ml) をテトラヒドロフラン (20ml) に溶解した溶液に60%水素化ナトリウム (800mg) を氷冷下で少しずつ加え、室温で終夜攪拌した。この反応液に水およびジエチルエーテルを加えて分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を氷冷下減圧下留去して粗製の4-メトキシ-1-シクロペンテンを得た。

得られた4-メトキシー1-シクロペンテンに室温で88%ギ酸(90ml)および30%過酸化水素(3.17ml)を加え、室温で終夜撹拌した。減圧下反応液を濃縮し、残さに35%水酸化ナトリウム水溶液を加えて反応液をアルカリ性にし、50℃で10分間撹拌した。室温まで冷却し、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン=1:19)で精製し、標題化合物(1.21g)を無色油状物質として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.65-1.85$  (2H, m), 2.15-2.30 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.90-4.00 (2H, m), 4.26 (1H, br. s).

[参考例127] (1R\*, 2R\*) -1, 2-ジアジド-4-メトキシシクロペンタン

$$N_3^{mum}$$

$$N_3$$

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>) δ:1.65-1.80 (2H, m), 2.05-2.18 (1H, m), 2.25-2.40 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.55-3.65 (1H, m), 3.75-3.90 (2H, m). [参考例128] (1R\*, 2R\*) -4-メトキシシクロペンタン-1, 2-ジアミン 塩酸塩

 $(1R^*, 2R^*) - 1, 2 - \vec{y} \vec{y} \vec{v} - 4 - \vec{y} + \vec{z} \vec{v} \vec{v} \vec{v}$ 

(584mg)をエタノールに溶解し、10%パラジウム炭素(321mg)を加えて常温常圧で2日間水素添加した。触媒をろ去したのち、濃縮し、残さに1規定塩酸エタノール溶液および酢酸エチルを加えて濃縮して標題化合物(488mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 72-1. 83 (1H, m), 1. 91-2. 03 (1H, m), 2. 07-2. 18 (1H, m), 2. 37-2. 50 (1H, m), 3. 19 (3H, s), 3. 55-3. 75 (2H, br), 3. 85-3. 95 (1H, m), 8. 60-8. 90 (6H, br). MS (ESI) m/z: 261 (2M+H) +.

[参考例129] trans-4-ベンジルオキシ-1, 2-ジヒドロキシシクロペンタン

参考例126と同様の方法により、3-シクロペンテン-1-オールをベンジルプロマイドを用いてベンジル化したのち、ぎ酸-過酸化水素で処理して標題化合物を得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) $\delta$ : 1. 62(1H, br. s), 1. 75-1. 95 (2H, m), 2. 21 (1H, d. t, J=14. 2 and 5. 9 H z), 2. 33 (1H, d. d, J=14. 7 and 6. 9 H z), 2. 57 (1H, br. s), 3. 96 (1H, s), 4. 15 (1H, s), 4. 30 (1H, s), 4. 48 (2H, s), 7. 20-7. 40 (5 H, m). [参考例130] trans-4-ベンジルオキシー1, 2-ジアジドシクロベ

ンタン

$$N_3^{uuu} \xrightarrow{N_3} N_3$$

参考例127と同様の方法で、trans-4-ベンジルオキシ-1, 2-ジ ヒドロキシシクロペンタンから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 75-1. 90 (2H, m), 2. 15-2. 30 (1H, m), 2. 35-2. 50 (1H, m), 3. 67 (1H, d. d, J=14. 9and6. 8Hz), 3. 96 (1H, d. d, J=15. 2and6. 8Hz), 4. 00-4. 10 (1H, m), 4. 44 (1H, d. d, J=11. 8Hz), 4. 48 (1H, d. d, J=11. 8Hz), 7. 20-7. 40 (5H, m).

[参考例131] trans-4-ペンジルオキシー1, 2-シクロペンタンジアミン

水素化アルミニウムリチウム(2.0g)をテトラヒドロフラン(50m1)に懸濁し、アルゴンガス置換下にtrans-1, 2-ジアジド-4-ペンジルオキシシクロペンタン(6.74g)のテトラヒドロフラン溶液(30m1)を70分で滴下した。1時間後、反応液を氷冷し、水(2m1)、15%水酸化ナトリウム水溶液(2m1)、水(3m1)をゆっくり滴下した。2時間室温で攪拌した後、不溶物をろ去し、ろ液を濃縮して粗製の標題化合物(5.37g)を淡黄色油状物として得た。

 ${}^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:120-1.80$  (6H, m), 2.18 (1

H, d. d, J=13. 9 and 7. 1Hz), 2. 41 (1H, d. t, J=13. 5 and 7. 1Hz), 2. 71 (1H, q, J=7. 6Hz), 3. 0 4 (1H, q, J=7. 6Hz), 3. 95-4. 05 (1H, m), 4. 45 (2H, s), 7. 20-7. 40 (5H, m).

MS (ESI)  $m/z : 207 (M+H)^{+}$ .

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 60-2. 20 (4H, m), 3. 30-3. 60 (3H, m), 3. 95-4. 45 (2H, m), 4. 43, 4. 45 (total 2H, each s), 7. 10-7. 50 (8H, m), 7. 68, 7. 70 (total 1H, each s), 8. 67, 8. 69 (total 1H, d, J=8. 3Hz), 11. 87 (1H, br. s). MS (ESI) m/z: 384 (M+H) +.

[参考例133] (1R\*, 2R\*) - 4-ベンジルオキシメチル-1, 2-シ クロペンタンジオール

参考例126と同様の方法により、(1R\*, 2R\*)-4-ヒドロキシメチル-1-シクロペンテン(J. Heterocycl. Chem., 1989年, 26巻, 451頁)をベンジルプロマイドを用いてベンジル化したのち、ぎ酸-過酸化水素で反応させ標題化合物を得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDC1<sub>3</sub>) δ: 1. 44-1. 52 (1H, m), 1. 77-1. 85 (1H, m), 1. 89-1. 97 (1H, m), 2. 25-2. 35 (1H, m), 2. 46-2. 58 (1H, m), 3. 40-3. 50 (2H, m), 3. 89 (1H, br. s), 4. 08 (1H, br. s), 4. 54 (2H, s), 7. 27-7. 39 (5H, m).

MS (FAB)  $m/z : 223 (M+H)^{+}$ .

[参考例134] (1R\*, 2R\*) - 4 - ベンジルオキシメチル-1, 2-シ クロペンタンジアミン

参考例127と同様の方法により、(1R\*, 2R\*) - 4 - ベンジルオキシメチル-1, 2 - シクロペンタンジオールから(1R\*, 2R\*) - 4 - ベンジルオキシメチル-1, 2 - ジアジドシクロペンタンを得た。精製することなく、参考例128と同様の方法にて標題化合物を得た。

[参考例135] (1 R\*, 2 R\*) -4 -ペンジルオキシメチル- N¹- [ (5 -クロロインドール-2 -イル) カルボニル] -1, 2 -シクロペンタンジアミン

参考例  $1 \ 2 \ 5$  と同様の方法で、( $1 \ R^*$ ,  $2 \ R^*$ ) -4 - ベンジルオキシメチル -1, 2 - シクロペンタンジアミンから標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.07-1.15$  (0.5H, m),

1. 26-1. 35 (0. 5H, m), 1. 47-1. 55 (0. 5H, m),

1. 61-1. 79 (1H, m), 1. 83-1. 92 (0. 5H, m), 1.

99-2.10(0.5H, m), 2.12-2.20(0.5H, m), 2.

27-2.40 (1H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.33-

3. 39 (2H, m), 3. 81-3. 92 (1H, m), 4. 48 (2H,

s), 7.13-7.20(2H, m), 7.22-7.39(5H, m),

7. 43 (1H, d, J=8. 5Hz), 7. 69 (1H, d, J=2. 2H

z), 8. 34 (1H, t, J = 7. 1Hz).

MS (FAB) m/z : 398 (M+H) +

[参考例136] (±) -trans-4, 4-ピス (メトキシメチル) -1, 2-ジヒドロキシシクロペンタン

参考例126と同様の方法により、1, 1-ビス(ヒドロキシメチル)-3-シクロペンテン(J. Med. Chem., <math>1991年, 34巻, 3316頁)

から標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.57$  (2H, d, J=14.7Hz),

2. 16 (2H, dd, J=14.7, 4. 9Hz), 3. 23 (4H, s),

3.40(6H, s), 3.90-3.98(1H, m).

MS (FAB)  $m/z : 191 (M+H)^{+}$ .

[参考例137] (±) - t r a n s - 4, 4 - ビス (メトキシメチル) - 1, 2 - シクロペンタンジアミン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 19-1. 25 (2H, m), 1. 89 (2H, dd, J=13. 2, 6. 6Hz), 2. 70-2. 77 (2H, m), 3. 20 (4H, s), 3. 33 (6H, s).

MS (FAB) m/z : 189 (M+H) +.

[参考例138] ( $\pm$ ) - t r a n s -4, 4 - ビス (メトキシメチル) - N $^1$  - [(5 - 0 -

参考例125と同様の方法で、( $\pm$ )-t r a n s -4, 4 -ビス(メトキシメチル)-1, 2 -シクロペンタンジアミンから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 42 (1H, dd, J=14. 0, 3. 5 Hz), 1. 58 (1H, dd, J=14. 0, 3. 5 Hz), 2. 05 (1 H, dd, J=14. 0, 6. 9 Hz), 3. 31 (1H, dd, J=14. 0, 6. 9 Hz), 3. 25-3. 55 (11H, m), 4. 16-4. 23 (1H, m), 6. 69 (1H, s), 7. 19 (1H, dd, J=8. 8, 1. 7 Hz), 7. 36 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 58 (1H, s), 7. 65 (1H, d, J=7. 6 Hz).

MS (FAB)  $m/z : 366 (M+H)^{+}$ .

[参考例139]  $(\pm)$  - t r a n s - 4, 4 - ビス (ベンジルオキシメチル) - 1, 2 - シクロペンタンジオール

参考例126と同様の方法により、1,1-ビス(ヒドロキシメチル)-3-シクロペンテン(J. Med. Chem.,1991年,34巻,3316頁)をベンジルブロマイドを用いてベンジル化したのち、ぎ酸ー過酸化水素で処理し標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta:1.58-1.65$  (2H, m), 2.21 (2H, dd, J=14.5, 4.9Hz), 3.27-3.34 (4H, m), 3.93 (2H, dd, J=7.5, 4.9Hz), 4.55 (4H, s), 7.27-7.39 (10H, m).

MS (FAB)  $m/z : 343 (M+H)^{+}$ .

[参考例140] ( $\pm$ ) - t r a n s - 4, 4 - ビス (ベンジルオキシメチル) - 1, 2 - シクロペンタンジアミン

参考例127と同様の方法で、( $\pm$ )-trans-4, 4-ビス(ベンジルオキシメチル)-1, 2-シクロペンタンジオールから( $\pm$ )-trans-4, 4-ビス(ベンジルオキシメチル)-1, 2-ジアジドシクロペンタンを得た。続いて、参考例128と同様の方法により標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 20-1. 28 (2H, m), 1. 96 (2H, dd, J=13. 2, 6. 6Hz), 2. 69-2. 78 (2H, m), 3. 32 (4H, s), 4. 50 (4H, s), 7. 27-7. 38 (10H, m).

MS (FAB) m/z : 341 (M+H) +.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 33-1. 41 (1H, m), 1. 4 5-1. 54 (1H, m), 1. 86-2. 00 (2H, m), 3. 15-3. 23 (1H, m), 3. 26-3. 38 (4H, m), 3. 98-4. 07 (1 H, m), 4. 51 (2H, d, J=4. 2Hz), 7. 14 (1H, s), 7. 17 (1H, dd. J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 25-7. 39 (11 H, m), 7. 43 (1H, d, J=8. 5Hz), 7. 70 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 41 (1H, d, J=7. 5Hz).

MS (FAB) m/z : 518 (M+H) +.

[参考例142] 5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-d] ピリダジン-2-カルボン酸 リチウム塩

1)参考例109の1)で合成した4,5-ビス(ブロモメチル)チアゾール (600mg)をエタノール (20m1)に溶解し、氷冷下に1,2-ジメチル ヒドラジン 塩酸塩 (294mg)を加えた後、トリエチルアミン(1.23 m1)を一度に加えて室温で30分間、50℃で30分間撹拌した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン=1:

19) で精製し、5, 6-3メチルー4, 5, 6, 7-5トラヒドロチアゾロ [4, 5-d] ピリダジン(90mg)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>HNMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2. 43 (3H, s), 2. 56 (3H, s), 3. 92 (2H, s), 4. 06 (2H, br. s), 8. 68 (1H, s).]

MS (FAB)  $m/z 170 (M+H)^{+}$ .

2) 参考例 5 と同様の方法で、5, 6 - ジメチル-4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [4, 5 - d] ピリダジンから、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2. 28 (3H, s), 2. 39 (3H, s), 3. 66 (2H, br. s), 3. 88 (2H, br. s).

[参考例143] 5-tert-ブチル-4,6-ジヒドロ-5H-ピロロ [3,4-d] チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩

$$\rightarrow$$
N $\longrightarrow$ N $\longrightarrow$ COOLi

1) 参考例109の1) で合成した4,5ービス(ブロモメチル)チアゾール (1.50g)をジオキサン(30ml)に溶解した溶液に、室温でtertーブチルアミン(2.03ml)のジオキサン溶液(10ml)を1時間かけて滴下した。室温で5時間撹拌したのち、濃縮し残さにジクロロメタンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン=1:19)で精製し、5ーtertーブチルー4,6ージヒドロー5Hーピロロ[3,4-d]チアゾール(407mg)を淡黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 19 (9H, s), 4. 05-4...07 (2H, m), 4. 10-4. 14 (2H, br. s), 8. 68 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 183 (M+H) +

2)上記の生成物(407mg)をジエチルエーテル(3m1)に溶解し、アルゴン雰囲気下に-78℃でn-ブチルリチウム(1.53規定へキサン溶液、1.60m1)を滴下し、氷冷下30分間撹拌した。再び-78℃まで冷却して炭酸ガスを20分間吹き込んだ後、室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮し、粗製の標題化合物(580mg)を茶色粉末として得た。

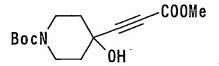
[参考例144] 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(メトキシカルボニルエチニル) ピペリジン

1-(tert-J + v

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 45 (9H, s), 1. 58-1. 70 (2H, m), 1. 78-1. 88 (2H, m), 2. 68-2. 76 (1H, m), 3. 14-3. 23 (2H, m), 3. 67-3. 77 (2H, m), 3. 77 (3H, s).

MS (ESI)  $m/z : 268 (M+H)^{+}$ .

[参考例145] 1-(tert-プトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-4 -(メトキシカルボニルエチニル)ピペリジン



プロピオール酸 メチル (893 $\mu$ 1) のテトラヒドロフラン (50m1) 溶液に、-78℃にてn-ブチルリチウム (1.57規定へキサン溶液,6.4m1) を滴下した。30分間撹拌後、1- (tert-ブトキシカルボニル) -4-ピペリドン (2.0g) のテトラヒドロフラン (10m1) 溶液を加え、徐々に室温まで昇温し、一夜撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (50m1) および酢酸エチル (50m1) を加え、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1) を用いて精製し、標題化合物 (1.78g) を淡黄色カラメル状物質として得た。

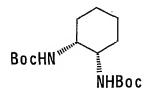
<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 46 (9H, s), 1. 72-1. 82 (2H, m), 1. 90-2. 00 (2H, m), 2. 39 (1H, br. s), 3. 30-3. 38 (2H, m), 3. 67-3. 77 (2H, m), 3. 79 (3H, s).

MS (ESI)  $m/z : 284 (M+H)^{+}$ .

[参考例146] 1-(tert-プトキシカルボニル)-4-(メトキシカルボニルエチニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン

1-(tert-プトキシカルボニル)-4-ヒドロキシー4-(メトキシカルボニルエチニル) ピペリジン <math>(490mg) のジクロロメタン (15m1) 溶

液に、-78℃にてピリジン(1. 12m1)およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物( $875\mu1$ )を滴下した。1時間で室温まで昇温後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50m1)及びジクロロメタン(10m1)を加え、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル= $5:1\rightarrow 2:1$ )で精製し、標題化合物(249mg)を淡黄色油状物として得た。  $^1H-NMR$ ( $CDC1_3$ ) $\delta:1.48$ (9H,s),2.26-2.33(2H,m),3.51(2H,t,J=5.6Hz),3.79(3H,s),4.00-4.05(2H,m),6.36(1H,br.s). [参考例147]  $cis-N^1$ ,  $N^2-$ ビス(tert-ブトキシカルボニル)-1, 2-シクロヘキサンジアミン



cis-1, 2-シクロヘキサンジアミン(4. 79m1)をジクロロメタン(200m1)に溶解し、ジー tert-ブチルジカルボナート(18.3g)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(100m1)を加え、室温で2時間攪拌した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物(17.2g)を白色固体として得た。 $^1$ H-NMR( $CDC1_3$ ) $\delta:1.40-1.71$ (26H,m),3.79(2H,br.s),4.84-4.86(2H,m).

MS (ESI)  $m/z : 315 (M+H)^{+}$ .

[参考例148]  $cis-N^1$ ,  $N^2-$ ピス(tert-プトキシカルボニル)  $-N^1$ ,  $N^2-$ ジメチルー 1, 2-シクロヘキサンジアミン

N, Nージメチルホルムアミド(20m1)を0℃に冷却し、60%水素化ナトリウム(800mg)を加えた。反応液に $cis-N^1$ ,  $N^2$ -ビス(tert-ブトキシカルポニル)- 1, 2-シクロヘキサンジアミン(<math>3.14g)を加え、同温で30分 攪拌したのち、室温で4時間 攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、ヘキサンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物(2.16g)を淡黄色 固体として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta:1.43-1.83$  (26H, m), 2.89 (6H, br. s), 4.35 (2H, br. s).

MS (ESI)  $m/z : 343 (M+H)^{+}$ .

[参考例149] c i  $s-N^1$ ,  $N^2-ジメチルー 1$ , 2-シクロヘキサンジ アミン塩酸塩

 $cis-N^1$ ,  $N^2-ピス$ ( $tert-プトキシカルボニル)-N^1$ ,  $N^2-ジ$ メチルー 1, 2-シクロヘキサンジアミン(2. 15g)を、飽和塩酸エタノール溶液に溶解し、室温で30分攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに酢酸エチルを加えて固体をろ取し、標題化合物(1.19g)を淡黄色固体として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.40-1.41$  (2H, m), 1.7

1-1. 92 (6H, m), 2. 65 (6H, s), 3. 61 (2H, br. s).

MS (ESI)  $m/z : 143 (M+H)^{+}$ .

[参考例150] c  $is-N^1-[(1-ベンゼンスルホニル-5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] <math>-N^1$ ,  $N^2-ジメチル-1$ , 2-シクロヘキサンジアミン

1ーベンゼンスルホニルー5ークロロインドールー2ーカルボン酸(890 mg)をクロロホルム(20ml)に溶解し、塩化チオニル(2ml)、N,Nージメチルホルムアミド(1滴)を加え、65℃で45分攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残さにジクロロメタン(10ml)およびピリジン(10ml)を加えた。反応液に、N,Nージメチルーcis-1,2ーシクロヘキサンジアミン塩酸塩(855mg)のジクロロメタンとピリジンの等量混合溶液(10ml)を加え、室温で3日攪拌した。さらに55℃で4時間加熱攪拌し、反応液に水を加え、有機層を分離したのち、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、標題化合物(738mg)を黄土色固体として得た。

MS (ESI)  $m/z : 460 (M+H)^{+}$ .

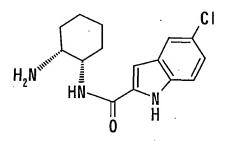
[参考例151]  $(1R, 2S) - N^1 - tert - プトキシカルボニル<math>-1$ , 2-シクロヘキサンジアミン

参考例 $44\sim47$ と同様な方法で、(1R, 2S)-2-アミノ-1-シクロヘキサノール(J. Org. Chem., <math>1985年, 50巻, 4154頁)から標題化合物を合成した。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.00-1.70$  (8H, m), 1.45 (9H, s), 2.95-3.05 (1H, m), 3.60 (1H, br. s), 5.00 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z : 215 (M+H)^{+}$ .

[参考例 152]  $(1S, 2R) - N^1 - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] <math>-1$ , 2-シクロヘキサンジアミン塩酸塩



 $(1R, 2S) - N^1 - tert-プトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミンから、参考例 <math>5$  2 と同様の方法により(1R, 2S) $-N^1 - tert-プトキシカルボニル-N^2 - [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル] - 1, 2-シクロヘキサンジアミンを得、続いて参考例 <math>5$  4 と同様に飽和塩酸エタノール溶液で脱保護して標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.30-1.50$  (2H, m), 1.5 5-1.95 (6H, m), 3.02 (1H, br. s), 3.90-3.97 (1H, br. s), 7.15-7.19 (2H, m), 7.43 (1H, d,

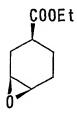
J=8.8Hz), 7.68 (1H, d, J=2.0Hz), 7.90 (1H, d, J=8.1Hz).

[参考例153] (±) -cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] <math>-4-シクロヘキセン-1, 2-ジアミン

参考例30と同様の方法で、cis-4-シクロヘキセン-1,2-ジアミン 塩酸塩(EP154788) および5-クロロインドール-2-カルボン酸から 標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 93 (m, 1H), 2. 05 (m, 1H), 2. 36 (m, 2H), 2. 91 (dt, 1H, J=5. 6, 10. 3Hz), 3. 82 (m, 1H), 5. 60 (s, 2H), 7. 17 (m, 2H), 7. 43 (d, 1H, J=8. 8Hz), 7. 69 (d, 1H, J=1. 7Hz), 8. 32 (d, 1H, J=8. 6Hz).

[参考例154] (1R\*, 3R\*, 4S\*) - 3, 4-エポキシシクロヘキサン -1-カルボン酸 エチルエステル

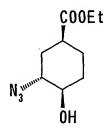


(1R\*, 4R\*, 5R\*) -4-ヨード-6-オキサビシクロ[3. 2. 1] オクタン-7-オン(J. Org. Chem., 1996年, 61巻, 8687 頁) (14. 3g) をエタノール(130ml)に溶解し、氷冷下2規定水酸化

ナトリウム水溶液(34.5ml)を加えたのち、室温で7時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに水を加えてジクロロメタンで抽出したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=83:17)で精製し、標題化合物(6.54g)を無色油状物として得た。

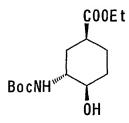
<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 25 (3H, t, J=7. 1Hz), 1. 50-1. 70 (2H, m), 1. 71-1. 82 (1H, m), 2. 08-2. 28 (4H, m), 3. 16 (2H, s), 4. 12 (2H, q, J=7. 1Hz).

[参考例155] (1R\*, 3S\*, 4S\*) - 3-アジド-4-ヒドロキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステル



(1 R\*, 3 R\*, 4 S\*) -3, 4 - エポキシシクロヘキサン-1 - カルボン酸 エチルエステル(13.6g)をN, N - ジメチルホルムアミド(100 m1)に溶かし、室温にて塩化アンモニウム(6.45g)、アジ化ナトリウム(7.8g)を順次加えたのち、75℃で12時間攪拌した。溶媒を3分の1程度まで濃縮し、水および酢酸エチルで希釈し、3分間攪拌した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:4)で精製し、標題化合物(15.8g)を無色油状物として得た。  $^1$  H- NMR(CDC1 $_3$ ) $\delta$ :1.28(3 H, t, J= 7.1 Hz),1.37-1.67(2 H, m),1.86-1.95(1 H, m),2.04-2.18(2 H, m),2.32-2.43(1 H, m),2.68-2.78

(1H, m), 3. 40-3. 60 (2H, m), 4. 17 (2H, q, J=7.1Hz).



(1R\*, 3S\*, 4S\*) - 3 - 7ジドー4 - ヒドロキシシクロヘキサン-1 - カルボン酸 エチルエステル(100mg)およびジー tert - プチルジカルボナート(133mg)を酢酸エチル(12m1)に溶解し、触媒量の10%パラジウム炭素を加え、水素気流下室温で12時間攪拌した。不溶物をろ過したのち、溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、標題化合物(145mg)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 28 (3H, t., J=7. 1Hz), 1. 45 (9H, s), 1. 38-1. 57 (2H, m), 1. 86-1. 95 (1 H, m), 2. 05-2. 17 (1H, m), 2. 29-2. 39 (2H, m), 2. 61-2. 68 (1H, m), 3. 25-3. 66 (3H, m), 4. 17 (2H, q, J=7. 1Hz), 4. 53 (1H, br. s).

[参考例157] (1R\*, 3S\*, 4R\*) - 4 - アジド-3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキサン<math>-1 - カルボン酸 エチルエステルおよび (1R\*, 3S\*, 4S\*) - 4 - アジド-3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキサン<math>-1 - カルボン酸 エチルエステル

$$\begin{array}{c|c} \textbf{COOEt} & \textbf{COOEt} \\ \hline \\ \textbf{BocNH}^{\text{min}} & \textbf{BocNH}^{\text{min}} \\ \textbf{N}_3 & \textbf{N}_3 \end{array}$$

(1 R\*, 3 S\*, 4 S\*) -3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステル (16g) およびトリエチルアミン (38 m l) をジクロロメタン (150 m l) に溶解し、-78℃に冷却後、同温にてメタンスルホニルクロリド (13 m l) を滴下した。同温にて15分間攪拌したのち、0℃まで昇温し30分、さらに室温で2時間攪拌した。0. 1規定塩酸を加えジクロロメタンで希釈したのち、有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、粗製の (1 R\*, 3 S\*, 4 S\*) -3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メタンスルホニルオキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステルを得た。

上記生成物をN, Nージメチルホルムアミド(100m1)に溶解し、室温にてアジ化ナトリウム(18g)を加え、75℃まで昇温して12時間撹拌した。溶媒を3分の1程度まで濃縮し、水およびAcOE t で希釈し3分間攪拌した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:4)で精製し、標題化合物 [(1R\*, 3S\*, 4R\*)ー体、6.74g] および [(1R\*, 3S\*, 4S\*)一体、1.32g] をそれぞれ 無色固体として得た。

(1R\*, 3S\*, 4R\*) -体:

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 26 (3H, t, J=7. 1Hz), 1. 45 (9H, s), 1. 38-2. 33 (6H, m), 2. 57-2. 68 (1 H, m), 3. 77-4. 20 (4H, m), 4. 63 (1H, br. s).

(1 R\*, 3 S\*, 4 S\*) -体:

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ 1. 27 (3H, t, J=7. 1Hz), 1. 46 (9H, s), 1. 53-2. 30 (6H, m), 2. 50-2. 65 (1H, m), 3. 42-3. 72 (2H, m), 4. 15 (2H, q. J=7. 1Hz), 4. 67 (1H, br. s).

 $(1R^*, 3S^*, 4R^*)$  -4-Pジド-3-(tert-プトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステル(5.4g)をエタノール(10m1)および酢酸エチル(10m1)の混合溶媒に溶解し、触媒量の10%パラジウム炭素を加え、水素気流下室温にて20時間攪拌した。不溶物をろ過したのち、減圧下溶媒を留去し、標題化合物(4.7g)を淡黄色油状物として得た。

[参考例159]  $(1R*, 2S*, 4R*) - N^2 - tert-ブトキシカルボニル-<math>N^1$ - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - 4-エトキシカルボニル-<math>1. 2-シクロヘキサンジアミン

(1R\*, 2S\*, 4R\*) -N2-tert-ブトキシカルボニル-4-エト

キシカルボニルー1,2ーシクロヘキサンジアミン(4.62g)をジクロロメタン(50ml)に溶解し、室温にて5ークロロインドールー2ーカルボン酸(3.63g)、1ーヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(2.43g)、1ー(3ージメチルアミノプロピル)ー3ーエチルカルボジイミド 塩酸塩(3.45g)を加え、12時間攪拌した。反応液に0.1規定塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出したのち、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:3)で精製し、標題化合物(5.3g)を無色固体として得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 26 (3H, t, J=7. 1Hz), 1. 43 (9H, s), 1. 35-2. 46 (7H, m), 3. 91-4. 02 (1 H, m), 4. 10-4. 22 (2H, m), 4. 79 (1H, br. s), 6. 79 (1H, s), 7. 18-7. 40 (2H, m), 7. 59 (1H, s), 8. 00 (1H, br. s), 9. 13 (1H, br. s).

1) 参考例 157 で得た(1R\*, 3S\*, 4S\*) -4-アジド -3- (tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸エチルエステルから、参考例 158 と同様な方法で、(1R\*, 2R\*, 4S\*) $-N^2-$  tert-ブトキシカルボニル-4-エトキシカルボニル-1, 2-シクロ

ヘキサンジアミンを得た。

2) 上記の生成物から、参考例159と同様な方法で、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 22-1. 72 (6H, m), 1. 34 (9H, s), 2. 15-2. 28 (2H, m), 2. 41-2. 49 (1H, m), 2. 85 (1H, brs), 3. 62-3. 75 (1H, m), 3. 78 -3. 92 (1H, m), 4. 12-4. 28 (2H, m), 4. 56-4. 6 3 (1H, m), 6. 88 (1H, brs), 7. 20 (1H, dd, J=8. 8 and 2. 0Hz), 7. 33 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 52 -7. 57 (1H, m), 7. 59 (1H, d, J=2. 0Hz), 9. 24 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z : 464 (M+H)^{+}$ .

[参考例161] (1S, 3S, 4R) - 3, 4-エポキシシクロヘキサン-1 -カルボン酸 エチルエステル

(1 S, 4 S, 5 S) - 4 - ヨードー 6 - オキサビシクロ [3. 2. 1] オクタン- 7 - オン(J. Org. Chem., 1996年, 61巻, 8687頁) (89. 3g) をエタノール(810ml)に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液(213ml)を加えたのち、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに水を加え、ジクロロメタンで抽出したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=17:3)で精製し、標題化合物(41.2g)を淡黄褐色油状物として得た。

 $(\alpha)_{D} - 58° (C=1.0, クロロホルム).$ 

[参考例162] (1S, 3R, 4R) - 3-アジド-4-ヒドロキシシクロへ キサン-1-カルボン酸 エチルエステル

(1S, 3S, 4R) - 3, 4-xポキシシクロヘキサン-1-xルボン酸 エチルエステル (41g) をN, N-ジメチルホルムアミド (300m1) に溶

かし、室温にて塩化アンモニウム(19.3g)、アジ化ナトリウム(23.5g)を順次加えたのち、75℃で13時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮して400mlの溶媒を留去し、残さに先のろ取物を入れ、水を加え溶解させた。酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標題化合物(51.5g)を油状物として得た。

 $[\alpha]_{p}+8^{\circ}$  (C=1.0,  $\rho = 1$ 

[参考例163] (1S, 3R, 4R) -3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) -4-ヒドロキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステル (1S, 3R, 4R) -3-アジド-4-ヒドロキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステル (51.2g) およびジーtert-ブチルジカルボナート(68.1g) を酢酸エチル(1000ml) に溶解し、5%パラジウム炭素を加え、室温下水素圧5kg/cm²で16時間攪拌した。不溶物をろ過したのち、溶媒を減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、ヘキサンを加え固化し、標題化合物 (53.6g) を無色結晶として得た。

 $(\alpha)_{p} + 25° (C=1.0, 2001)$ .

[参考例164] (1S, 3R, 4S) -4-アジド-3- (tert-プトキ シカルボニルアミノ) シクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステル および (1S, 3R, 4R) -4-アジド-3- (tert-プトキシカルボニルア ミノ) シクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステル

(1 S, 3 R, 4 R) -3- (tert-プトキシカルボニルアミノ) -4- ヒドロキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステル (5 3. 5 g) およびトリエチルアミン (1 3 0 m l) をジクロロメタン (5 0 0 m l) に溶解し、 $-10\sim-15$  に冷却下にメタンスルホニルクロリド (4 2 m l) を滴下した。同温にて 2 0 分間攪拌したのち、室温まで 3 0 分を要して昇温し、さらに

2時間攪拌した。反応液を0℃に冷却し、0.5規定塩酸(800m1)を滴下して、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、粗製の(1S, 3R, 4R) -3- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) <math>-4- (メタンスルホニルオキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステルを得た。

上記粗製の(1 S, 3 R, 4 R) -3- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -4- (メタンスルホニルオキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステルをN, Nージメチルホルムアミド(3 3 5 m 1)に溶解し、アジ化ナトリウム(6 0.5 g)を加え、68~73℃で16時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮して250 m 1 の溶媒を留去した。残さと先のろ取物を合わせ、水に溶解し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:4)で精製し、標題化合物の(1 S, 3 R, 4 S) -体(1 8.4 g)および標題化合物の(1 S, 3 R, 4 S) -体(1 8.4 g)および標題化合物の(1 S, 3 R, 4 S) -4 R) -4 C (3.3 g)をそれぞれ無色固体として得た。

(1S, 3R, 4S) -体:  $[\alpha]_D + 62^\circ$  (C=1.0, クロロホルム). (1S, 3R, 4R) -体:  $[\alpha]_D - 19^\circ$  (C=1.0, クロロホルム).

[参考例165] (1S, 2R, 4S)  $-N^2-$  (tert-ブトキシカルボニル) -4-エトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミン

(1 S, 3 R, 4 S) -4-アジド-3- (tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステル (4.0 g)をエタノール (150 m l) および酢酸エチル (150 m l) の混合溶媒に溶解し、5%パラジウム炭素 (0.5 g)を加え、水素気流下室温にて17時間攪拌した。不溶物をろ去したのち、減圧下溶媒を留去し、標題化合物 (4.2 g)を薄黄色油状物として得た。

[参考例166]  $(1S, 2R, 4S) - N^2 - (tert-プトキシカルボニル) - N^1 - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - 4-エトキシカルボニル<math>-1$ , 2-シクロヘキサンジアミン

(1 S, 3 R, 4 S) - N²- (tert-ブトキシカルボニル) - 4-エトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミン(4.2g)をジクロロメタン(5 0 m 1)に溶解し、室温にて5-クロロインドール-2-カルボン酸(3.3 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(2.5 2 g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル) - 3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(3.15 g)を加え、12時間攪拌した。反応液に0.1規定塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出したのち、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製し、標題化合物(4.36 g)を無色固体として得た。

 $(\alpha)_{p}-27^{\circ}$  (C=1.0, クロロホルム).

[参考例167]  $(1S, 2R, 4S) - N^2 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4-エトキシカルボニル<math>-N^1 - [(5-7) - 7]$  (1) カルボニル-1, 2-9 クロヘキサンジアミン

(1S, 3R, 4R) - 4-アジド-3-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステル(500mg)をメタノール(10ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(50mg)を加え、水素気流下攪拌した。3時間後反応を停止し、触媒を濾過後溶媒を減圧下濃縮し

た。残さをジクロロメタン(10m1)、N, Nージメチルホルムアミド(10m1)に溶解し、5ーフルオロインドールー2ーカルボン酸(345mg)、1ーエチルー3ー(3ージメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(460mg)、1ーヒドロキシベンゾトリアゾール(325mg), Nーメチルモルホリン(485mg)を加え、室温で15時間攪拌した。溶媒を減圧下留去したのち、ジクロロメタンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン=1:50)にて精製し、標題化合物(740mg)を淡黄色アモルファスとして得た。

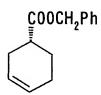
<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 26 (3H, t, J=7. 1Hz), 1. 52 (9H, s), 1. 67-2. 41 (7H, m), 3. 97 (1H, br. s), 4. 15 (2H, q, J=7. 1Hz), 4. 08-4. 22 (1H, m), 6. 83 (1H, s), 7. 00-7. 05 (1H, m), 7. 32-7. 36 (1H, m), 8. 02 (1H, s), 9. 51 (1H, s). MS (FAB) m/z: 448 (M+H) +.

[参考例168]  $(1R*, 2S*, 4R*) - N^2 - (tert-プトキシカルボニル) - 4-エトキシカルボニル-<math>N^1$ - [(5-メチル-4, 5, 6, 7- テトラヒドロチアゾロ <math>[5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン

参考例 48 と同様な方法で、(1R\*, 2S\*, 4R\*) $-N^2-$ (tert-ブトキシカルボニル)-4-エトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミンと5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアプロ [5, 4-c] ピリジ

ン-2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

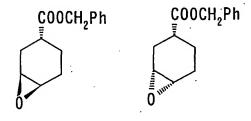
[参考例169] (±) -3-シクロヘキセン-1-カルボン酸 ベンジルエステル



(±) -3-シクロヘキセン-1-カルボン酸(50g)をN, N-ジメチルホルムアミド(550m1)に溶解し、氷冷下トリエチルアミン(170m1)、ベンジルブロミド(61m1)を加え室温で12時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、標題化合物(70.8g)を赤褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 66-1. 76 (1H, m), 2. 00-2. 13 (3H, m), 2. 27-2. 29 (2H, m), 2. 58-2. 65 (1H, m), 5. 13 (2H, s), 5. 66 (2H, br. s), 7. 29 -7. 38 (5H, m).

[参考例170] (1R\*, 3S\*, 4R\*) - 3, 4-エポキシシクロヘキサン -1-カルボン酸 ベンジルエステル



(±) -3-シクロヘキセン-1-カルボン酸 ベンジルエステル (40g) をジクロロメタン (500m1) に溶解し、氷冷下4-クロロ過安息香酸 (86g) を加え2時間攪拌した。10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え20

WO 01/74774

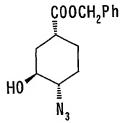
分攪拌したのち、有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:9)にて精製し、標題化合物(23.4g)と( $1R^*$ ,  $3R^*$ ,  $4S^*$ )-3, 4-Xポキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 ベンジルエステル(12.1g)を無色油状物として得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 39-1. 49 (1H, m), 1. 75-1. 82 (1H, m), 1. 90-2. 04 (3H, m), 2. 30 (1H, d), J=14. 9, 4. 9Hz), 2. 54-2. 61 (1H, m), 3. 12-3. 14 (1H, m), 3. 22-3. 24 (1H, m), 5. 12 (2H, s), 7. 30-7. 39 (5H, m).

MS (FAB) m/z : 233 (M+H) +.

### 「参考例171]

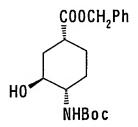
(1R\*, 3S\*, 4S\*) -4-アジド-3-ヒドロキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 ベンジルエステル



(1 R\*, 3 S\*, 4 R\*) - 3, 4 - エポキシシクロヘキサン-1 - カルボン酸 ベンジルエステル (5 2. 3 g) を N, N - ジメチルホルムアミド (1000m1) に溶解し、塩化アンモニウム (2 1. 9 g)、アジ化ナトリウム (1 8. 1 g)を加え70°Cに加熱して24時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (6 1. 8 g)を無色油状物として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta:1.51-1.66$  (2H, m), 1.91-1.98 (1H, m), 2.07-2.10 (1H, m), 2.27-2.32 (1H, m), 2.51-2.52 (1H, m), 2.81-2.86 (1H, m), 3.30-3.36 (1H, m), 3.70-3.75 (1H, m), 5.13 (2H, s), 7.30-7.39 (5H, m).

[参考例172] (1R\*, 3S\*, 4S\*) - 4 - (N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) <math>-3 - ヒドロキシシクロヘキサン-1 - カルボン酸 ベンジルエステル



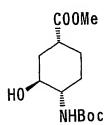
(1 R\*, 3 S\*, 4 S\*) - 4 - アジド-3 - ヒドロキシシクロヘキサン-1 - カルボン酸 ベンジルエステル (5.27g) をテトラヒドロフラン (2 5 m 1) に溶解し、トリフェニルホスフィン (5.5 g) および水 (0.55 m 1) を加え室温で20時間攪拌した。反応液に、ジーtertーブチルジカーボナート (4.82g) を加え、さらに2時間攪拌を続けた。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製し、標題化合物 (6.22g) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 44 (9H, s), 1. 59-1. 66 (2H, m), 1. 88-2. 00 (2H, m), 2. 29-2. 32 (1H, m), 2. 80-2. 85 (1H, m), 3. 02 (1H, br. s), 3. 4 2 (1H, br. s), 3. 59-3. 65 (1H, m), 4. 56 (1H, br. s), 5. 12 (2H, q, J=12. 5Hz), 7. 30-7. 38 (5H, m).

MS (FAB)  $m/z : 350 (M+H)^{+}$ .

WO 01/74774

[参考例173] (1R\*, 3S\*, 4S\*) - 4 - N - (tert-ブドキシカルボニルアミノ) - 3 - ヒドロキシシクロヘキサン<math>-1 - カルボン酸 メチルエステル

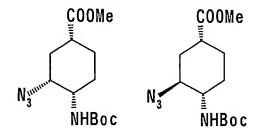


 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.44$  (9H, s), 1. 36-2. 32 (7H, m), 2.74-2.82 (1H, m), 3.04 (1H, br. s), 3.33-3.47 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.68 (3H, s), 4.56 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z: 274 (M+H) +.

[参考例174] (1R\*, 3R\*, 4S\*) - 3-アジド-4-N-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキサン-1-カルボン酸 メチルエステル および <math>(1R\*, 3R\*, 4R\*) - 3-アジド-4-N-(tert-ブト

キシカルボニルアミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 メチルエステル



(1R\*, 3S\*, 4S\*) -4-N- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -3-ヒドロキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 メチルエステル (1.81g) をジクロロメタン (36ml) に溶解し、-78℃にてトリエチルアミン (4.6ml)、メタンスルホニルクロリド (1.63ml) を加え、30分後0℃まで昇温し、さらに30分攪拌した。1規定塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗製の (1R\*, 3S\*, 4S\*) -4-N- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -3- (メタンスルホニルオキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸メチルエステルを得た。

WO 01/74774

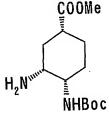
(1R\*, 3R\*, 4S\*) -体:  ${}^{1}H$ -NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 45 (9 H, s), 1. 35-2. 35 (7H, m), 2. 45-2. 55 (1H, m), 3. 73 (3H, s), 3. 67-3. 84 (2H, m), 4. 70 (1 H. br. s).

MS (FAB)  $m/z : 299 (M+H)^+$ .

 $(1R^*, 3R^*, 4R^*)$  -体:  ${}^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 45 (9 H, s), 1. 56-2. 25 (7H, m), 2. 68-2. 80 (1H, m), 3. 70 (3H, s), 3. 48-3. 68 (2H, m), 4. 56 (1 H, br. s).

MS (FAB)  $m/z : 299 (M+H)^{+}$ .

[参考例175]  $(1R*, 2S*, 4S*) -N^1-(tert-プトキシカル ボニル) <math>-4$ -メトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミン



(1R\*, 3R\*, 4S\*) - 3 - アジド-4 - (N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 メチルエステル <math>(230mg)を酢酸エチル (8m1) に溶解し、触媒量の10%パラジウム炭素を加え、水素気流下 20 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮し、標題化合物 (220mg) を淡黄色油状物として得た。

[参考例176]  $(1R*, 2S*, 4S*) -N^1-(tert-プトキシカル ボニル) <math>-4$ -メトキシカルボニル $-N^2-[(5-$ メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-7ル) カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン

参考例48と同様の方法で、(1R\*, 2S\*, 4S\*) $-N^{1-}$ (tert-プトキシカルボニル)-4-メトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジア ミンと5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリ ジン-2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.46$  (9H, s), 1.53-1.95 (5H, m), 2.17-2.24 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.50-2.53 (1H, m), 2.80-2.96 (4H, m), 3.67 (3H, s), 3.69-3.74 (1H, m), 4.10 (2H, br. s), 4.88 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 453 (M+H) +.

[参考例177]  $(1R*, 2S*, 4S*) - N^1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - メトキシカルボニル<math>-N^2 - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - 1, 2 - シクロヘキサンジアミン$ 

参考例159と同様の方法で、 $(1R*, 2S*, 4S*) - N^1 - (tert - プトキシカルボニル) - 4 - メトキシカルボニル- 1, 2 - シクロヘキサンジアミンおよび<math>5$  - クロロインドール- 2 - カルボン酸から標題化合物を得た。 $^1H-NMR(CDC1_3)\delta:1.33(9H,s),1.42-2.47$ 

WO 01/74774

(6H, m), 2. 78-2. 88 (1H, m), 3. 70 (3H, s), 3. 86-4. 15 (2H, m), 4. 65-4. 75 (1H, m), 6. 86 (1H, br. s), 7. 18-7. 38 (2H, m), 7. 57-7. 61 (1H, m), 8. 32 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z: 450 (M+H) +.

[参考例178] (1R, 3S, 4R) -3, 4-エポキシシクロヘキサン-1 -カルボン酸 ベンジルエステル

- 1) 参考例169と同様の方法で、(1R) -3-シクロヘキセン-1-カルボン酸 (J. Am. Chem. Soc, 1978年, 100巻, 5199頁) から、(1R) -3-シクロヘキセン-1-カルボン酸 ベンジルエステルを得た。
- 2) 参考例170と同様の方法で、上記の生成物から標題化合物を得た。 MS (FAB) m/z: 233 (M+H)  $^+$ .

[参考例179] (1R, 3S, 4S) - 4 - (N - tert-ブトキシカルボ ニルアミノ) <math>-3 -ヒドロキシシクロヘキサン-1 -カルボン酸 ベンジルエステル

- 1) 参考例171と同様の方法で、(1R, 3S, 4R) -3, 4-エポキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 ベンジルエステルから、(1R, 3S, 4S) -4-アジド-3-ヒドロキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 ベンジルエステルを得た。
- 2) 参考例172と同様の方法で、上記の生成物から標題化合物を得た。 MS (FAB) m/z:350 (M+H)  $^+$ .

[参考例180] (1R, 3R, 4S) - 3 - アジド-4 - (N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキサン<math>-1 - カルボン酸 ベンジルエステル

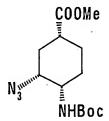


参考例174と同様の方法で、(1R, 3S, 4S) - 4-(N-tert-プトキシカルボニルアミノ) - 3-ヒドロキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 ベンジルエステルから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 45 (9H, s), 1. 52-1. 6.6 (2H, m), 1. 83-2. 01 (3H, m), 2. 20-2. 28 (1H, m), 2. 51-2. 54 (1H, m), 3. 77 (2H, br. s), 4. 7 0 (1H, br. s), 5. 15 (2H, ABq, J=12. 2Hz), 7. 3 3-7. 38 (5H, m).

MS (FAB)  $m/z : 375 (M+H)^{+}$ .

[参考例181] (1R, 3R, 4S) - 3 - アジド-4 - (N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキサン-1-カルボン酸 メチルエステル



(1R, 3R, 4S) -3-アジド-4- (N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 ベンジルエステル (3.5g)をテトラヒドロフラン (130ml)、水 (16ml)に溶解し、氷冷下水酸化リチウム (291mg)を加え、10分後室温に戻し攪拌を続けた。20時間後反応を停止し、溶媒を減圧下留去後得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン=1:20)に付し、(1R, 3R, 4S) -3-アジド-4- (N-tert-プトキシカルボニルアミノ)

シクロヘキサン-1-カルボン酸(3.34g)を淡黄色油状物として得た。これをメタノール(18m1)、トルエン(64m1)に溶解し、氷冷下トリメチルシリルジアゾメタン(2 M溶液,6.1m1)を加え、10分後室温に戻して攪拌した。2時間後反応を停止し、溶媒を減圧下留去したのち、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:4)で精製し、標題化合物(3.35g)を無色油状物として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.45$  (9H, s), 1.57-1.63 (2H, m), 1.82-1.85 (1H, m), 1.95-1.99 (2H, m), 2.20-2.28 (1H, m), 2.48-2.51 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.78 (2H, br. s), 4.70-4.72 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 299 (M+H) +.

[参考例182]  $(1S, 2R, 4R) - N^1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - メトキシカルボニル<math>-N^2 - [(5-メチル-4, 5, 6, 7- テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン<math>-2-$ イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン

- 1) 参考例175と同様の方法で、(1R, 3R, 4S) 3 アジド-4 (N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキサン-<math>1-カルボン酸メチルエステルから、 $(1S, 2R, 4R) N^1 (tert-ブトキシカルボニル) 4 メトキシカルボニル-1, 2 シクロヘキサンジアミンを得た。$
- 2) 参考例176と同様の方法で、上記の生成物と5-メチル-4,5,6,7 -テトラヒドロチアゾロ[5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

MS (FAB) m/z:453 (M+H) +.

[参考例183] (1R\*, 2S\*, 4S\*, 5R\*) -4, 5-ジヒドロキシー 1, 2-シクロヘキサンジカルボン酸 ジメチルエステル および (1R\*,

2 S\*, 4 R\*, 5 S\*) - 4, 5 - ジヒドロキシ-1, 2 - シクロヘキサンジカルボン酸 ジメチルエステルの混合物

(土) -c i s -4 -シクロヘキセン-1, 2 -ジカルボン酸 ジメチルエス テル (20g) を水 (30m1) とアセトニトリル (90m1) の混合溶媒に溶解し、N-メチルモルホリン-N-オキシド (18g) とマイクロカプセル化オスミウム (1.0g) を加えて室温で17時間攪拌した。反応液を40℃に加温し5時間攪拌したのち、N-メチルモルホリン-N-オキシド (11g) を加え40℃で41時間攪拌した。マイクロカプセル化オスミウムを濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:4) で精製し、原料 (5.0g) を回収し、標題化合物 (6.2g) を無色油状物質として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2. 09-2. 13 (4H, br. s), 3. 13 (2H, br. s), 3. 68 (6H, s), 3. 90 (2H, br. s) MS (FAB) m/z: 233 (M+H) +.

[参考例184] (1R\*, 2S\*, 4R\*, 5S\*または1R\*, 2S\*, 4S\*, 5R\*) -4, 5-ジアジド-1, 2-シクロヘキサンジカルボン酸 ジメチルエステル

4,5-cis

参考例127と同様の方法で、(1R\*, 2S\*, 4S\*, 5R\*) -4, 5-ジヒドロキシ-1, 2-シクロヘキサンジカルボン酸 ジメチルエステルおよび (1R\*, 2S\*, 4R\*, 5S\*) -4, 5-ジヒドロキシ-1, 2-シクロヘキサンジカルボン酸 ジメチルエステルの混合物から主成績体として標題化合物 を得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.81-3.13$  (6H, m), 3.64-3.71 (2H, m), 3.73 (6H, s)

[参考例185] (1R\*, 2S\*, 4R\*, 5S\*または1R\*, 2S\*, 4S\*, 5R\*) -4, 5-ビス(tert-ブトキシカルボニルアミノ) -1, 2-シクロヘキサンジカルボン酸 ジメチルエステル

4,5-cis

(1R\*, 2S\*, 4R\*, 5S\*または1R\*, 2S\*, 4S\*, 5R\*) - 4, 5 -ジアジド-1, 2-シクロヘキサンジカルボン酸 ジメチルエステル (900 mg) をテトラヒドロフラン (100ml) に溶解し、ジーtertーブチルジカルボナート (3g) と10%パラジウム炭素 (180mg) を加え、水素気流下22時間攪拌した。触媒を濾去したのち、ろ液にジーtertーブチルジカルボナート (1.5g) と10%パラジウム炭素 (90mg) を加え水素気流下5

時間反応させた。触媒を濾去し、濾液を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル= $1:1\rightarrow 2:3$ )で精製し、標題化合物(570mg)を白色粉末として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.44$  (18H, s), 2.08 (4H, b r. s), 2.87 (2H, br. s), 3.69 (6H, s), 3.83 (2 H, br. s), 4.98 (2H, br. s)

MS (FAB) m/z : 431 (M+H) +

[参考例186]  $(1R*, 2S*, 4R*) - N^2 - (tert-プトキシカルボニル) - 4 - カルバモイル<math>-N^1 - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - 1, 2-シクロヘキサンジアミン$ 

 $(1 R^*, 2 S^*, 4 R^*) - N^2 - (tert-ブトキシカルボニル) - N^1 - [(5-クロロインドールー2-イル) カルボニル] - 4 - エトキシカルボニルー1, 2-シクロヘキサンジアミン (590 mg) をエタノール (3 m1) およびテトラヒドロフラン (6 m1) の混合溶媒に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 m1) を室温にて加え、12時間攪拌した。溶媒を留去し、<math>(1 R^*, 2 S^*, 4 R^*) - N^2 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - カルボキシー<math>N^1 - [(5-クロロインドールー2-イル) カルボニル] - 1, 2 - シクロヘキサンジアミンのナトリウム塩を得た。これを<math>N, N-ジメチルホルムアミド (4 m1) に懸濁し、室温にてジー tert-ブチルジカルボナート (654 mg)、炭酸水素アンモニウム (1g) を加え、18時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗$ 

WO 01/74774

浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=47:3)で精製し、標題化合物(82mg)を無色固体として得た。

MS (ESI)  $m/z : 435 (M+H)^{+}$ .

[参考例187]  $(1S, 2R, 4S) - N^2 - (tert-ブトキシカルボニル) <math>-N^1 - [(5- クロロインドール-2- イル) カルボニル] - 4- (N, N-ジメチルカルバモイル) -1, 2-シクロヘキサンジアミン$ 

 $(1\,S,\,2\,R,\,4\,S)$   $-N^2 (t\,e\,r\,t\,-$ プトキシカルボニル)  $-N^1 [(5-\rho \Box \Box \Box \nabla \vdash -N-2-(1))$  カルボニル] -4-(1) カルボニル) -1 -4-(1) カルボニル) -1 -4-(1) クロヘキサンジアミン  $(1.5\,g)$  をテトラヒドロフラン  $(1\,0\,m\,I)$  およびエタノール  $(1\,0\,m\,I)$  に溶解し、5規定水酸化ナトリウム 水溶液  $(1.2\,9\,m\,I)$  を加え、室温で18時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え弱酸性にし、減圧下濃縮し、酢酸エチルで抽出したのち、有機 層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをN、 $N-ジメチルホルムアミド(2\,0\,m\,I)$  に溶解し、ジメチルアミン 塩酸塩  $(7\,9\,1\,m\,g)$  、 $1-(3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 <math>(8\,0\,6\,m\,g)$  、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1 水和物  $(6\,4\,4\,m\,g)$  およびトリエチルアミン  $(2.2\,4\,m\,I)$  を加え、室温で7時間攪拌した。さらにジメチルアミン 塩酸塩  $(5\,2\,7\,m\,g)$  、 $1-(3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 <math>(6\,2\,0\,m\,g)$  、

1ーヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(495mg)およびトリエチルアミン(896m1)を追加し、室温で15時間攪拌した。反応液を濃縮し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=95:5)で精製し、標題化合物(1.49g)を淡黄色アモルファス状固体として得た。  $^1$ H-NMR(CDCl $_3$ ) $\delta$ :1.52(9H,s),1.71(1H,m),1.89(2H,m),2.13(1H,m),2.30(1H,m),2.65(1H,s),2.89(3H,s),3.07(3H,s),4.01(1H,br.s),4.20(1H,s),4.82(1H,br.s),6.79(1H,d,J=2.0Hz),7.23(1H,dd,J=8.5,2.0Hz),7.35(1H,d,J=8.5Hz),7.59(1H,s),8.02(1H,s),9.54(1H,s).

[参考例188] (1S, 2R, 4S) -1-アジド-2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) -4-[N-(tert-ブチル) カルバモイル] シ

クロヘキサン

(1S, 2R, 4S) - 1 - アジド-2 - (N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - メトキシカルボニルシクロヘキサン(<math>509mg)をテトラヒドロフラン(40.0m1)に溶解し、氷冷下に水酸化リチウム(111mg)および水(5.0m1)を順次加え、室温で36.5時間攪拌した。溶媒を減圧

下留去し、残さに水、1規定塩酸(4.64ml)を加え、再度減圧下留去し、粗製の(1 S, 2 R, 4 S) -1-アジド-2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-カルボキシシクロヘキサンを得た。ついで、この粗製物にジクロロメタン(2 5 ml)、N, N-ジメチルホルムアミド(2 6 0  $\mu$  1)を加えて氷冷下攪拌し、さらにオキザリルクロリド(2  $16\mu$  1)を加え、室温で1時間攪拌した。続けてこの反応液に、氷冷下、tert-ブチルアミン(1  $130\mu$  1)を加え、室温で14時間攪拌した。反応液に、水、ジクロロメタンを加えて分液操作後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体として用いたフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)に付し、標題化合物(197mg)を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>) δ:1. 25-1. 35 (9H, m), 1. 35-1. 45 (9H, m), 1. 55-2. 00 (6H, m), 2. 20-2. 30 (1H, m), 3. 70-4. 80 (3H, m), 5. 30-5. 45 (1H, m).

MS (FAB) m/z: 340 (M+H) +.

[参考例189]  $(1S, 2R, 4S) - N^2 - (tert-ブトキシカルボニ ル) <math>-4-[N-(tert-ブチル) カルバモイル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン$ 

参考例 4 7 と同様の方法で、(1 S, 2 R, 4 S) -1 - - 2 - (t e r t - 7 + 2 + 2 + 3 + 4 S) - 4 + 4 S) - 1 + 1

ルバモイル]シクロヘキサンから標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta:1.20-1.35$  (9H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-2.20 (9H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 3.84 (1H, br), 4.94 (1H, br), 5.34 (1H, br).

[参考例190] (1S, 2R, 4S)  $-N^2-$  (tert-ブトキシカルボニル) -4- [N-(tert-ブチル) カルバモイル]  $-N^1-$  [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン

参考例159と同様の方法で、(1S, 2R, 4S)  $-N^2$  - (tert-ブトキシカルボニル) -4 - [N - (tert-ブチル) カルバモイル] -1, 2 - シクロヘキサンジアミンおよび5 - クロロインドール- 2 - カルボン酸から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 33 (9H, s), 1. 35-2. 30 (16H, m), 3. 90-4. 05 (1H, m), 4. 15-4. 25 (1H, m), 5. 04 (1H, br), 5. 42 (1H, br), 6. 65-6. 90 (1H, m), 7. 19 (1H, dd, J=8. 8, 1. 7Hz), 7. 37 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 59 (1H, br), 8. 13 (1H, br), 10. 51 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z : 491 (M+H)^{+}$ .

[参考例191] (3R) -1-ベンジル-3-(tert-ブチルジフェニル

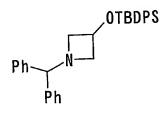
WO 01/74774

シリルオキシ) ピロリジン

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.05$  (9H, s), 1.70-1.85 (1H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.45-2.65 (3H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 3.50-3.70 (2H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 7.20-7.45 (11H, m), 7.6 0-7.70 (4H, m).

MS (ESI)  $m/z : 416 (M+H)^{+}$ .

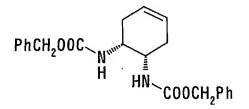
[192] 1-ベンツヒドリル-3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) アゼチジン



参考例191と同様の方法により、1-ベンツヒドリル-3-ヒドロキシアゼ チジン塩酸塩から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 01 (9H, s), 2. 90-3. 00 (2H, m), 3. 40-3. 50 (2H, m), 4. 36 (1H, s), 4. 40-4. 50 (1H, m), 7. 10-7. 20 (2H, m), 7. 20-7. 30 (4H, m), 7. 30-7. 40 (10H, m), 7. 55-7. 65 (4H, m).

MS (ESI)  $m/z : 478 (M+H)^{+}$ .



4-シクロヘキセン-1, 2-ジアミン 塩酸塩(4.0g)を水(20m1)とアセトニトリル(20m1)の混合溶媒に溶解し、クロロぎ酸ペンジル(7.66m1)、炭酸カリウム(14.9g)を加え、室温で3日間攪拌した。反応液を水に注ぎ込み、ジクロロメタンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン)で精製し、標題化合物(8.22g)を無色固体として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2. 03 (2H, m), 2. 53 (2H, d, J=17. 1Hz), 3. 77 (2H, m), 5. 03 (2H, q, J=12. 3Hz), 5. 09 (2H, q, J=12. 3Hz), 5. 59 (2H, s), 7. 32 (10H, m).

MS (ESI) m/z : 381 (M+H) +

[参考例194] (1R\*, 2S\*)  $-N^1$ ,  $N^2-$ ビス (ベンジルオキシカルボニル) -4-ヒドロキシ-1, 2-シクロヘキサンジアミン

 $cis-N^1$ ,  $N^2-UZ$  (ベンジルオキシカルボニル) -4-シクロヘキセン-1, 2-ジアミン (10g) を無水テトラヒドロフラン (70m1) に溶解し、ボランジメチルスルフィド錯体 (7.4m1) を0℃で加え、徐々に室温まで昇温し14時間攪拌した。反応液に氷を入れ、過剰のボランを分解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (80m1)、30%過酸化水素水 (80m1)を加え、そのまま1時間攪拌した。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)で精製し、標題化合物 (9.2g)を無色ロウ状物質として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.98$  (1H, m), 2.08 (1H, m), 2.30 (1H, m), 3.43 (2H, m), 3.73 (1H, m), 5.06 (6H, m), 7.32 (10H, s).

MS (ESI) m/z: 399 (M+H) +.

-60℃で冷却攪拌下、オキサリルクロリド(9.9m1)をジクロロメタン

(90m1) に溶解した溶液にジメチルスルホキシド(8.2m1)を加え、さらに(1R\*, 2S\*)  $-N^1$ ,  $N^2$ -ビス(ペンジルオキシカルボニル) -4-ヒドロキシー1, 2-シクロヘキサンジアミン(9.2g)のテトラヒドロフラン(90m1)溶液を一度に加えた。1時間後-40℃まで昇温し、トリエチルアミン(26m1)を一度に加えた。そのまま室温まで昇温し、3時間攪拌した。反応液を水に注ぎ込み、ジクロロメタンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製し、標題化合物(8.0g)を淡黄色固体として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2. 27-2. 43 (4H, m), 2. 78 (1H, dd, J=14. 4, 3. 9Hz), 3. 86 (2H, m), 5. 08 (4H, m), 5. 22 (2H, m), 7. 32 (10H, m).

MS (ESI)  $m/z : 397 (M+H)^{+}$ .

[参考例196] ( $\pm$ ) -c i s  $-N^1$ ,  $N^2$  - ビス (ベンジルオキシカルボニル) -4, 4 - ジメトキシー1, 2 - シクロヘキサンジアミン

(±) -c i s  $-N^1$ ,  $N^2-$ ビス(ベンジルオキシカルポニル)-4-オキソー1, 2-シクロヘキサンジアミン(3. 8 9 g)をメタノール(1 5 m l)とテトラヒドロフラン(1 5 m l)の混合溶媒に溶解し、2, 2-ジメトキシプロパン(1 0. 7 m l)、p-トルエンスルホン酸(1 8 7 m g)を加え、室温で3時間攪拌した。溶液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、

WO 01/74774

減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル: ヘキサン=1:2)で精製し、標題化合物(3.54g)を無色アモルファス状固体として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.30-1.41$  (4H, m), 1.93 (1H, m), 2.38 (1H, m), 3.19 (6H, s), 3.46 (1H, m), 3.59 (1H, m), 5.03 (2H, q, J=12.5Hz), 5.09 (2H, q, J=12.5Hz), 7.32 (10H, s).

(土) -c i s  $-N^1$ ,  $N^2$  - ビス(ベンジルオキシカルボニル) -4, 4 - ジメトキシー1, 2 - シクロヘキサンジアミン(1. 4 5 g)をメタノール(1 2 m 1)に溶解し、10%パラジウムー炭素(2 9 0 m g)を加え、水素雰囲気下室温で20時間攪拌した。さらに10%パラジウムー炭素(2 9 0 m g)およびメタノール(10 m 1)を追加し8時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、母液を濃縮後、残さをN,N - ジメチルホルムアミド(10 m 1)に溶解し、5 - クロロインドールー2 - カルボン酸(3 2 0 m g)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド 塩酸塩(3 7 7 m g)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(3 0 1 m g)、N - メチルモルホリン(3 0 0 m 1)を加え、室温で14時間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム

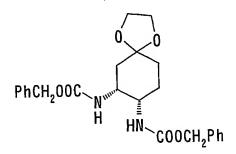
水溶液に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=93:7)で分離精製し、(±)-cis-N¹(またはN²)-[(5-クロロインドールー2ーイル)カルボニル]-4,4-ジメトキシー1,2-シクロヘキサンジアミン(98mg)および(±)-cis-N²(またはN¹)-[(5-クロロインドールー2ーイル)カルボニル]-4,4-ジメトキシー1,2-シクロヘキサンジアミン(105mg)を得た。

MS (ESI)  $m/z : 352 (M+H)^{+}$ .

(±) -c i  $s-N^2$  (または $N^1$ ) -[ (5-Dロロインドール-2-イル) カルボニル] -4, 4-ジメトキシ-1, 2-シDロヘキサンジアミン:  ${}^1H-NMR$  ( $CDC1_3$ )  $\delta$  1. 8 5 (1 H, m) , 1. 9 9 (1 H, m) , 2. 3 9 (1 H, br, J=1 3. 2 Hz) , 2. 8 8 (1 H, m) , 3. 2 6 (1 O H, m) , 4. 0 0 (1 H, m) , 6. 7 7 (1 H, s) , 7. 2 3 (1 H, d, J=8. 5 Hz) , 7. 3 7 (1 H, d, J=8. 5 Hz) , 7. 6 1 (1 H, s) , 9. 4 9 (1 H, br. s) .

MS (ESI) m/z : 352 (M+H) +

[参考例198] (±) -c i s  $-N^1$ ,  $N^2-$ ビス(ベンジルオキシカルボニル)-4, 4-(1, 2-エチレンジオキシ)-1, 2-シクロヘキサンジアミン



(土) -c i s  $-N^1$ ,  $N^2-UZ$  (ベンジルオキシカルボニル) -4-オキソー1, 2-シクロヘキサンジアミン (4.0g) を無水テトラヒドロフラン (30m1) に溶解し、エチレングリコール (5.6m1)、p-トルエンスルホン酸 (192mg) を加え、室温で17時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製し、標題化合物 (4.23g) を淡黄色固体として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.65-1.71$  (4H, m), 2.00 (1H, m), 2.11 (1H, m), 3.49 (1H, m), 3.73 (1H, m), 3.93 (4H, s), 5.03 (2H, q, J=12.2Hz), 5.08 (2H, q, J=12.2Hz), 7.32 (10H, s). MS (ESI) m/z:441 (M+H) +.

[参考例199] (±) -c i s  $-N^{1}$ - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4, 4- (1, 2-エチレンジオキシ) -1, 2-シクロヘキサンジアミンおよび (±) -c i s  $-N^{2}$ - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4, 4- (1, 2-エチレンジオキシ) -1, 2-シクロヘキサンジアミン

参考例197と同様の方法により、(±) -c i s  $-N^1$ ,  $N^2-$ ビス(ベンジルオキシカルボニル)-4, 4-(1, 2-エチレンジオキシ)-1, 2-シクロヘキサンジアミンから、(±) -c i s  $-N^1$ (または $N^2$ )-[(5-クロインドール-2-イル)カルボニル] -4, 4-(1, 2-エチレンジオキシ)-1, 2-シクロヘキサンジアミンおよび(±) -c i s  $-N^2$ (または $N^2$ ) -[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル] -4, 4-(1, 2-エチレンジオキシ)-1, 2-シクロヘキサンジアミンを得た。

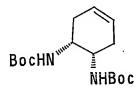
(±) -c i  $s-N^1$  (または $N^2$ ) -[ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4 , 4- (1 , 2-エチレンジオキシ) -1 , 2-シクロヘキサンジアミン:

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>) δ: 1. 68-1. 81 (4H, m), 2. 11 (2H, m), 2. 87 (1H, td, J=3. 9, 11. 2Hz), 3. 77 (1H, m), 3. 97 (4H, s), 6. 27 (1H, d, J=7. 6Hz), 6. 80 (1H, s), 7. 24 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 35 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 61 (1H, s), 9. 47 (br. s, 1H).

MS (ESI) m/z : 350 (M+H) +.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 65 (2H, m), 1. 88 (1H, m), 1. 96 (1H, m), 2. 31 (1H, dd, J=12. 9, 3. 2Hz), 2. 96 (1H, m), 3. 98 (1H, m), 4. 02 (4H, s), 4. 12 (1H, m), 6. 77 (1H, s), 7. 06 (1H, br. s), 7. 23 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 37 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 62 (1H, d, J=2. 0Hz), 9. 49 (1H, br. s), 7. s).

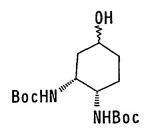
MS (ESI) m/z: 350 (M+H) +.



シスー4ーシクロヘキセンー1, 2ージアミン 塩酸塩 (4.0g) を水 (40m1) およびアセトニトリル (40m1) に溶解し、ジー t e r t ープトキシカルボナート (11.8g) 、トリエチルアミン (12m1) を加え、室温で4.5時間攪拌した。反応液を水に注ぎ込み、ジクロロメタンで抽出し、ジクロロメタン層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:4)で精製し、標題化合物 (6.12g) を無色固体として得た。 $^1$ HーNMR(CDC1 $_3$ ) $\delta:1.44$ (18H, s),1.98(2H, d d , J=9.3,15.9Hz),2.48(2H, br. d , J=15.9Hz),3.66(2H, br. s),4.88(2H, br. s),5.58(2H, d , J=2.7Hz).

[参考例 2 0 1] (1 R\*, 2 S\*) - N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup> - ビス(t e r t - ブトキシカルボニル)-4 - ヒドロキシ-1, 2 - シクロヘキサンジアミン(立体異性体の

# 混合物)

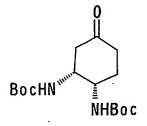


 $cis-N^1$ ,  $N^2-UZ$  (tert-Jトキシカルボニル) -4-シクロヘキセン-1, 2-ジアミン (6. 1g) を無水テトラヒドロフラン (40m1) に溶解し、氷冷下にボラン-ジメチルスルフィド錯体 (2. 22m1) を加え、そのまま徐々に室温まで昇温させながら16時間攪拌した。反応液中に氷を加え、1規定水酸化ナトリウム水溶液、30%過酸化水素水(50m1)を加え、そのまま 2時間室温で攪拌した。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン $=1:2\rightarrow 2:1$ )で精製し、標題化合物(6.1g)を無色油状物として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.42$  (9H, s), 1.43 (9H, s), 1.83-1.67 (5H, m), 2.15 (1H, m), 2.22 (1H, s), 3.34 (1H, m), 3.78 (1H, m), 4.15 (1H, s), 4.98 (1H, q, J=9.0Hz), 5.02 (1H, q, J=9.0Hz).

MS (ESI) m/z : 331 (M+H) +.

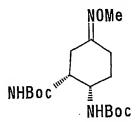
[参考例202] c i s  $-N^1$ ,  $N^2-$ ピス (t e r t -プトキシカルボニル) -4-オキソー1, 2-シクロヘキサンジアミン



オキサリルクロリド (8.2 ml) とジメチルスルホキシド (6.8 ml) をジクロロメタン (100 ml) に溶解し、-60℃に冷却し、 (1 R\*, 2 S\*) -N¹, N²-ビス (tert-ブトキシカルボニル) -4-ヒドロキシー1, 2-シクロヘキサンジアミン (立体異性体の混合物) (6.3 2 g) のテトラヒドロフラン溶液 (80 ml) 溶液を一度に加え1時間攪拌した。-40℃まで昇温し、トリエチルアミン (21 ml) を加え、室温まで昇温し、3時間後水に注ぎ込んだ。ジクロロメタンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) で精製し、標題化合物(3.8 g) を淡黄色固体として得た。

 $1 \, H - NMR \, (CDC1_3) \, \delta : 1.43 \, (9\,H, \, s) \, , \, 1.44 \, (9\,H, \, s) \, , \, 2.36 - 2.24 \, (3\,H, \, ) \, m, \, 2.39 - 2.44 \, (2\,H, \, m) \, , \, 2.75 \, (1\,H, \, dd, \, J = 14.6, \, 2.9\,Hz) \, , \, 3.66 - 3.81 \, (2\,H, \, m) \, , \, 4.95 - 4.90 \, (1\,H, \, m) \, , \, 4.97 - 5.03 \, (1\,H, \, m) \, .$ 

MS (ESI) m/z:329 (M+H) +.



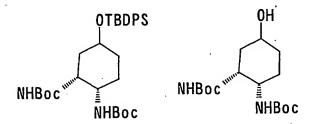
 $cis-N^1$ ,  $N^2$ -ビス(tert-プトキシカルボニル)-4-オキソー1, <math>2-シクロヘキサンジアミン(1.5g)をメタノール(30m1)に溶解し、O-メチルヒドロキシルアミン 塩酸塩(572mg)、ピリジン(737m1)を加え、室温で17時間攪拌した。反応液を濃縮後水を加え、酢酸エチル

で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル: ヘキサン=1:4)で精製し、標題化合物(1.52g)を無色固体として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.44$  (18H, s), 1.64 (1H, m), 2.16 (2H, m), 2.44 (1H, m), 3.45-3.63 (3H, m), 3.82 (3H, s), 4.93 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 358 (M+H) +

[参考例204] (1R\*, 2S\*, 4R\* (または4S\*))  $-N^1$ ,  $N^2$ -ビス (tert-ブトキシカルボニル) -4- (tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) -1, 2-シクロヘキサンジアミン (立体異性体A)



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 03 (9H, s), 1. 39 (9H, s), 1. 40 (9H, s), 1. 72 (1H, m), 1. 86 (1H, m), 2. 13 (1H, m), 3. 24 (2H, m), 3. 65 (1H, m), 4. 8 3 (1H, m), 7. 37 (10H, m).

[参考例205] (1R\*, 2S\*) - 4 - アセトキシ-N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup>-ビス (tert-プトキシカルボニル) -1, 2 - シクロヘキサンジアミン (立体異

## 性体B)

(1 R\*, 2 S\*) -N¹, N²-ビス(tert-ブトキシカルボニル) -4 -ヒドロキシ-1, 2-シクロヘキサンジアミン(立体異性体B)(1.74g)をピリジン(15ml)に溶解し、無水酢酸(5ml)を加え、室温で4日間攪拌した。反応液に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:3)で精製し、標題化合物(1.96g)を無色油状物として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 43 (18H, s), 1. 89 (2H, m), 2. 10 (3H, s), 2. 19 (1H, m), 3. 35 (1H, m), 3. 69 (1H, m), 4. 86 (1H, d, J=8. 3Hz), 5. 00 (1H, d, J=8. 3Hz), 5. 11 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 373 (M+H) +.

[参考例  $2\ 0\ 6$  ]  $(1\ R^*,\ 2\ S^*)$   $-N^1,\ N^2$ -ビス(ベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシー4-メチルー1, 2-シクロヘキサンジアミン

無水塩化セリウム (6.4g) をテトラヒドロフラン (50m1) に懸濁し、

アルゴン気流下、-78度に冷却した。懸濁液にメチルリチウム溶液(1.14 規定ジエチルエーテル溶液、22.5ml)を加え、-78度で30分攪拌した。(±)-cis-N¹, N²-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-4-オキソー1, 2-シクロヘキサンジアミン(3.0g)のテトラヒドロフラン溶液(50ml)を-78度で滴下し30分攪拌した。反応液を3%酢酸水溶液(100ml)に注ぎ込み、ジエチルエーテル(50ml)を加え、室温で10分攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液ついで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルを担体とした中圧のカラムクロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム=0:100~1:19)にて2度精製し、標題化合物(立体異性体A)(780mg)を無色泡状化合物として、また、標題化合物(立体異性体B)(1.1g)を白色粉末として得た。

#### 立体異性体A:

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 26 (3H, s), 1. 27-2. 08 (6H, m), 3. 48 (1H, br. s), 3. 59 (1H, br. s), 5. 02-5. 09 (5H, m), 5. 33 (1H, br. s), 7. 30-7. 32 (10H, s)

MS (FAB) m/z : 413 (M+H) +.

#### 立体異性体B:

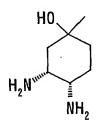
<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>) δ: 1. 25 (3H, s), 1. 29-2. 07 (6H, m), 3. 39 (1H, br. s), 3. 82 (1H, br. s), 5. 02-5. 23 (6H, m), 7. 30 (10H, s)

MS (FAB)  $m/z : 413 (M+H)^{+}$ .

[参考例207] (1R\*, 2S\*) - 4 - ヒドロキシー 4 - メチルー1, 2 -シクロヘキサンジアミン(立体異性体A)

(1R\*, 2S\*)  $-N^1$ ,  $N^2$ -ビス (ベンジルオキシカルボニル) -4-ヒドロキシー4-メチルー1, 2-シクロヘキサンジアミン (立体異性体A) (780 mg) のメタノール溶液 (100 m1) に10%パラジウム炭素 (350 mg) を懸濁し、水素気流下5時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残さをジクロロメタン (100 m1) に溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を留去し、標題化合物 (立体異性体A) (190 mg) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>) δ:1.22(3H, s), 1.25-2.48 (11H, m), 2.62(1H, br. s), 2.78(1H, br. s). [参考例208] (1R\*, 2S\*) -4-ヒドロキシー4-メチル-1, 2-シクロヘキサンジアミン(立体異性体B)



参考例 207 と同様にして、  $(1R*, 2S*) - N^1$ ,  $N^2$  - ビス(ベンジルオキシカルボニル) -4 - ヒドロキシー4 - メチルー1, 2 - シクロヘキサンジアミン(立体異性体B)から標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.$  17 (3H, s), 1. 39-1. 79 (11H, m), 2. 10-2. 18 (1H, m), 2. 55-2. 61 (1H, m)

[参考例209] (1R\*, 2S\*) -N1-[(5-クロロインドール-2-イ

ル)カルボニル]-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 2-シクロヘキサンジアミン(立体異性体A)と( $1R^*$ ,  $2S^*$ ) $-N^2-$ [(5-クロロインドールー2-イル)カルボニル]-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 2-シクロヘキサンジアミン(立体異性体A)の混合物

参考例30と同様の方法で、(1R\*, 2S\*)-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 2-シクロヘキサンジアミン(立体異性体A)および5-クロロインドール-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

 $^{1}$ H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1. 32(3H, s), 1. 34-2. 29(6H, m), 4. 42-4. 70(4H, br), 7. 13(2H, s), 7. 50(2H, s), 8. 00(1H, s), 11. 0(1H, br). [参考例210](1R\*, 2S\*)-N¹(またはN²)-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-ヒドロキシー4-メチル-1, 2-シクロヘキサンジアミン(立体異性体B)

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 18 (3H, s), 1. 23-1. 9 6 (6H, m), 4. 12-5. 60 (4H, br), 7. 11-8. 59 (5H, m), 11. 8 (1H, br)

MS (FAB) m/z : 322 (M+H) +

[参考例211]  $(1R^*, 2S^*)$  -4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル) -1, 2-シクロヘキサンジオール

1) 3-シクロヘキセン-1-メタノール(5. 0g)をN, N-ジメチルホルムアミド(50 m 1)に溶解し、氷冷下、イミダゾール(3. 9 3g)、t e r t -ブチルクロロジフェニルシラン(14 m 1)を加えて22時間攪拌した。メタノールを加えたのちに溶媒を減圧留去し、残さに水を加え、酢酸エチルでで抽出したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=30:1)で精製し、( $\pm$ )-4-(t e r t -ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-1 -シクロヘキセン(16.1g)を無色油状物として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.05$  (9H, s), 1.20-1.35 (2H, m), 1.70-1.90 (3H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 3.55 (2H, d, J=5.9Hz), 5.67 (2H, s), 7.35-7.50 (6H, m)), 7.65-7.75 (4H, m).

MS (FAB) m/z:351 (M+H) +.

2) 参考例 183 と同様の方法で、(±)-4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-1-シクロヘキセンから標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.04$ , 1.05 (tota19H, each hs), 1.29-2.09 (7H, m), 2.05 (2H, s), 3.44-3.51 (2H, m), 3.52-3.67 (1H, m), 4.00, 3.96 (total1H, each br. s), 7.35-7.44 (6H, m), 7.63-7.66 (4H, m).

MS (FAB)  $m/z:385 (M+H)^{+}$ .

[参考例212]  $(1R^*, 2S^*)$  -4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル) <math>-1, 2-ビス(メタンスルホニルオキシ) シクロヘキサン

(1R\*, 2S\*) - 4 - (tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル) - 1, 2 - シクロヘキサンジオール (4.2g) とトリエチルアミン (9.1ml) のジクロロメタン溶液 (300ml) にメタンスルホニルクロライド (2.5ml) を0℃で滴下し1.5時間攪拌した。水を加えてジクロロメタンで抽出し、有機層を飽和炭酸水素水及び飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:2) で精製し、標題化合物 (4.9g) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>) δ:1.04,1.05 (total 9H, each s),1.31-2.29 (7H, m),3.07,3.08 (total 3H, each s),3.09,3.10 (total 3H, each s),4.11 (2H, dt, J=7.1,0.73Hz),4.65-4.72 (1H, m),5.11,5.08 (total 1H, each br.s),7.39-7.43 (6H, m),7.61-7.64 (4H, m). [参考例213] (1R\*,2S\*)-4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-1,2-ジアジドシクロヘキサン (立体異性体Aおよび立体異性体B)

参考例 127 と同様の方法で、 (1R\*, 2S\*) - 4 - (tert-ブチル ジフェニルシリルオキシメチル) <math>-1, 2-ビス (メタンスルホニルオキシ) シクロヘキサンからそれぞれの標題化合物 (立体異性体Aおよび立体異性体B) を得た。

## 立体異性体A:

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:0.88$  (1H, m), 1.06 (9H, s), 1.24-1.30 (2H, m), 1.63-1.66 (1H, m), 1.89-1.92 (2H, m), 2.00-2.05 (1H, m), 3.37-3.42 (1H, m), 3.52 (2H, br. t, J=6.0Hz), 3.92 (1H, br. s), 7.37-7.45 (6H, m), 7.63-7.65 (4H, m).

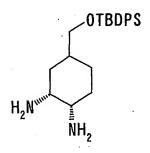
## 立体異性体B:

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0. 88 (1H, m), 1. 05 (9H, s), 1. 13-1. 43 (2H, m), 1. 79-1. 84 (3H, m), 2. 02-2. 06 (1H, m), 3. 34-3. 38 (1H, m), 3. 47-3. 51 (2H, m), 3. 94 (1H, br. d, J=2. 9Hz), 7. 37-7. 45 (6H, m), 7. 62-7. 64 (4H, m) [参考例214] (1R\*, 2S\*) -4- (tert-ブチルジフエニルシリルオキシメチル) -1, 2-シクロヘキサンジアミン (立体異性体A)

参考例128と同様の方法で、(1R\*, 2S\*)-4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-1, 2-ジアジドシクロヘキサン(立体異性体A)から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 05 (9H, s), 1. 09-1. 76 (7H, m), 2. 76-2. 79 (1H, m), 2. 98 (1H, br. s), 3. 48-3. 49 (2H, m), 7. 36-7. 41 (6H, m), 7. 64-7. 66 (4H, m)

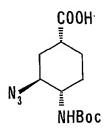
[参考例215] (1R\*, 2S\*) -4- (tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル) -1, 2-シクロヘキサンジアミン (立体異性体B)



参考例128と同様の方法で、(1R\*, 2S\*)-4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-1, 2-ジアジドシクロヘキサン(立体異性体B)から標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.05$  (9H, s), 1.42-1.79 (7H, m), 2.70-2.73 (1H, m), 3.01-3.03 (1H, m), 3.44-3.49 (2H, m), 7.37-7.42 (6H, m), 7.64-7.66 (4H, m)

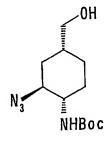
[参考例216] (1R, 3S, 4S) - 3 - アジド-4 - (N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキサン-1-カルボン酸



(1R, 3S, 4S) -3-アジド-4- (N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 ベンジルエステル (4. 4g)をテトラヒドロフラン (160ml)、水 (20ml) に溶解し、氷冷下水酸化リチウム (366mg)を加え、10分後室温に戻し攪拌を続けた。20時間後、溶媒を減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン=1:10)にて精製し、標題化合物 (1. 86g)を淡黄色油状物として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.47$  (9H, s), 1.72-1.73 (2H, m), 1.82-1.90 (3H, m), 2.05-2.10 (1H, m), 2.77-2.80 (1H, m), 3.49-3.65 (2H, m). MS (FAB) m/z:285 (M+H) +.

[参考例217] (1R, 3S, 4S) - 3 - アジド-4 - (N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) <math>-1 - ヒドロキシメチルシクロヘキサン



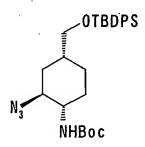
(1R, 3S, 4S) - 3 - アジド-4 - (N-tert-ブトキシカルボニ ルアミノ) シクロヘキサン-1-カルボン酸 <math>(1.86g) をジメトキシエタン

(20ml)に溶解し、-15℃に冷却後クロロぎ酸イソブチル(1.02ml)、N-メチルモルホリン(860mg)を加え、10分間攪拌した。析出するN-メチルモルホリンの塩酸塩を濾去し、濾液に水素化ホウ素ナトリウム(370mg)の水溶液(4ml)を加え10分間攪拌した。水を加え、溶媒を減圧下濃縮したのち、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル: $^{+}$  ハキサン=1:1)にて精製し、標題化合物(1.35g)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 46 (9H, s), 1. 33-2. 20 (7H, m), 3. 52-3. 55 (2H, m), 3. 64-3. 81 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 271 (M+H) +.

[参考例218] (1R, 3S, 4S) -3-アジドー4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) -1-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル) シクロヘキサン



参考例107と同様の方法により、(1R, 3S, 4S) - 3 - アジド-4 - (N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 1 - ヒドロキシメチルシクロヘキサンから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 06 (9H, s), 1. 45 (9H, s), 1. 53-2. 16 (7H, m), 3. 51 (2H, d, J=6. 4Hz), 3. 61 (2H, br. s), 7. 36-7. 46 (6H, m), 7. 6

3-7.66(4H, m).

MS (FAB) m/z: 509 (M+H) +.

2) 参考例 48 と同様の方法で、(1S, 2S, 4R)  $-N^1$  - (tert-ブトキシカルボニル) -4 - (tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル) -1, 2 - 2

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.05$  (9H, s), 1.29 (9H,

s), 1. 56-1. 58 (3H, m), 1. 80-1. 84 (2H, m),
2. 00-2. 05 (2H, m), 2. 49 (3H, s), 2. 80-2. 81
(2H, m), 2. 90-3. 00 (2H, m), 3. 48 (1H, br.
s), 3. 58-3. 69 (4H, m), 3. 84 (1H, br. s), 7. 3
5-7. 44 (6H, m), 7. 63-7. 65 (4H, m).
MS (FAB) m/z: 663 (M+H) +.

[参考例220] (1S, 2S, 4R)  $-N^1-$  (tert-ブトキシカルボニル) -4-ヒドロキシメチル $-N^2-$  [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン

(1 S, 2 S, 4 R)  $-N^{1}-$  (tert-ブトキシカルボニル) -4- (tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)  $-N^{2}-$  [(5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン (1. 25g) をテトラヒドロフラン (30 mL) に溶解し、テトラブチルアンモニウムフロリド (1モル溶液、2.5 mL) を加え、室温で3日間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、ジクロロメタンを加え水洗したのち、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール:ジクロロメタン=1:20→1:10) にて精製し、標題化合物 (540 mg) を淡黄色アモルファスとして得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta:1.31$  (9H, s), 1.37-2.37

(7H, m), 2. 50 (3H, s), 2. 76-2. 82 (2H, m), 2. 89-2. 98 (2H, m), 3. 56-3. 75 (5H, m), 3. 91-3. 94 (1H, m), 4. 80-4. 82 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z : 425 (M+H)^{+}$ .

[参考例221] (1R\*, 2R\*, 4S\*)  $-N^2-$  (tert-プトキシカル ボニル)  $-N^1-$  [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4-ヒドロキシメチル-1, 2-シクロヘキサンジアミン

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.20-2.30$  (7H, m), 3.60-3.86 (4H, m), 4.64 (1H, br. s), 6.87 (1H, s), 7.20-7.48 (3H, m), 9.15 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z: 422 (M+H) +.

[参考例222]  $(1R, 2R, 4S) - N^2 - (tert-ブトキシカルボニル) - N^1 - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - 4-ヒドロキシメチル-1, 2-シクロヘキサンジアミン$ 

参考例221と同様の方法により、(1R, 2R, 4S) $-N^2-$ (tert  $-プトキシカルボニル)<math>-N^1-$  [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル] -4-エトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミンエチルから標題化合物を得た。

MS (ESI)  $m/z : 422 (M+H)^{+}$ .

[参考例223] (1R\*, 2S\*, 4R\*)  $-N^2-$  (tert-プトキシカルボニル)  $-N^1-$  [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4- (1-ヒドロキシ-1-メチルエチル) -1, 2-シクロヘキサンジアミン

 $(1R^*, 2S^*, 4R^*) - N^2 - (tert-ブトキシカルボニル) - N^1 - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - 4-エトキシカルボニル - 1, 2-シクロヘキサンジアミン (200mg) のテトラヒドロフラン溶液$ 

(10ml)に1.14規定メチルリチウム溶液(2.27ml)を-78℃にて加え1時間攪拌したのち、さらに氷冷下2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:3)で精製し、標題化合物(115mg)を無色固体として得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.04$  (6H, s), 1. 33 (9H, s), 0. 97-2. 05 (7H, m), 3. 80-4. 02 (2H, m), 6. 43 (1H, m), 7. 01 (1H, br. s), 7. 16 (1H, br d, J=8.8Hz), 7. 41 (1H, d, J=8.8Hz), 7. 68 (1H, s), 8. 03-8. 14 (2H, m).

MS (ESI)  $m/z : 450 (M+H)^{+}$ .

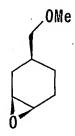
[参考例224] (1R\*, 2S\*, 4R\*)  $-N^{1}$ - [(5-クロロインドール -2-イル) カルボニル] -4- <math>(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル) -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

 $(1R^*, 2S^*, 4R^*)$   $-N^2$  -(tert-ブトキシカルボニル)  $-N^1$  -(tert-ブトキシカルボニル)  $-N^1$  -(tert-ブトキシカルボニル) -(tert-T) -(te

て得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sup>6</sup>)  $\delta$ : 1. 07 (3H, s), 1. 08 (3H, s), 1. 10-2. 08 (7H, s), 3. 60-4. 06 (2H, m), 7. 19 (1H, dd, J=8. 8 and 1. 6Hz), 7. 27 (1H, br. s), 7. 44 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 72 (1H, br. s), 7. 92 (1H, br. s), 8. 43 (1H, d, J=6. 8Hz). MS (ESI) m/z: 350 (M+H) +.

[参考例225] (1R\*, 2S\*, 4S\*) -1, 2-エポキシー4-メトキシ メチルシクロヘキサン



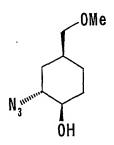
- 1) (1 R\*, 3 R\*, 4 R\*) 4 ヨード 6 オキサビシクロ[3.2.1] オクタン- 7 オン(2.8 g) をテトラヒドロフラン(2 7 m l) および水(3 m l) の混合溶媒に溶解し、濃塩酸(0.1 m l) を加え、1 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、(1 R\*, 3 R\*, 4 R\*) 3 ヒドロキシー4 ヨードシクロヘキサンー 1 カルボン酸(3.2 g) を無色固体として得た。
- 2) 上記の反応で得られた生成物 (3.22g) をテトラヒドロフラン (50 m1) に溶解し、氷冷下ポランージメチルスルフィド錯体 (2Mテトラヒドロフラン溶液,47m1) を加え、室温にて12時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残さをイソプロパノール (10m1) に溶解し、室温にて1規定水酸化ナトリウム水溶液 (12m1) を加え、12時間攪拌した。溶媒を5分の1程度に濃縮したのち、水およびジクロロメタンで希釈し、10分間攪拌した。有機層を分

離し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:  $\land$ キサン=1:2)で精製し、(1R\*, 2S\*, 4S\*)-1, 2-xポキシー4-ヒドロキシメチルシクロへキサン(1. 25g)を無色油状物として得た。

3)上記2)の反応で得られた生成物(4.63g)をテトラヒドロフラン(50m1)に溶解し、-78℃にてビス(トリメチルシリル)アミドカリウム(0.5規定トルエン溶液,80m1)を加え、同温にて10分間攪拌し後、ヨウ化メチル(2.93m1)を加えた。0℃まで昇温後1時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした後、ジエチルエーテルで希釈した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:4)で精製し、標題化合物(3.7g)を無色油状物として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:0.89-1.63$  (5H, m), 1.80-2.05 (2H, m), 1.89-3.06 (4H, m), 3.16 (3H, s).

[参考例226] (1R\*, 2R\*, 4S\*) -2-アジド-4-メトキシメチル -1-シクロヘキサノール

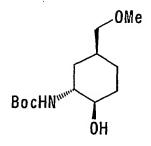


参考例155と同様の方法で、(1R\*, 2S\*, 4S\*)-1, 2-エポキシ -4-メトキシメチルシクロヘキサンから標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.$  45-1. 70 (5H, m), 1. 77-

1. 95 (2H, m), 1. 98-2. 08 (1H, m), 3. 30 (2H, d, J=6. 8Hz), 3. 35 (3H, s), 3. 45-3. 65 (2H, m).

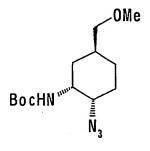
[参考例227]  $(1R^*, 2R^*, 4S^*)$  -2-(tert-プトキシカルボ ニルアミノ) <math>-4-メトキシメチル-1-シクロヘキサノール



参考例156と同様の方法で、(1R\*, 2R\*, 4S\*) - 2 - アジド-4 - メトキシメチル-1 - シクロヘキサノールから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 35-2. 01 (16H, m), 3. 05 (1H, br. s), 3. 32 (2H, d, J=7. 1Hz), 3. 34 (3H, s), 3. 44-3. 62 (2H, m), 4. 59 (1H, br. s).

[参考例228] (1R\*, 2S\*, 4R\*) -1-アジド-2-(tert-ブ トキシカルボニルアミノ) -4-メトキシメチルシクロヘキサン



参考例157と同様の方法で、(1R\*, 2R\*, 4S\*) -2 -(tert- ブトキシカルポニルアミノ) -4 - メトキシメチル-1 - シクロヘキサノールから、そのメタンスルホナートを経て標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.$  31-1. 93 (16H, m), 3. 27

(2H, d, J=6.4Hz), 3.32(3H, s), 3.57-3.70 (1H, m), 3.67(1H, br. s), 3.95(1H, br. s). [参考例229] (1R\*, 2S\*, 4R\*) -N²-(tert-ブトキシカルボニル) -4-メトキシメチル-1, 2-シクロヘキサンジアミン

[参考例  $2\ 3\ 0$  ]  $(1\ R^*,\ 2\ S^*,\ 4\ R^*)$   $-N^2$  -  $(tert-プトキシカル ボニル) <math>-N^1$  - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] <math>-4 - + トキシメチル-1, 2 - シクロヘキサンジアミン

参考例159と同様な方法で、(1R\*, 2S\*, 4R\*) $-N^2-$ (tert -プトキシカルボニル)-4-メトキシメチル-1, 2-シクロヘキサンジアミンおよび5-クロロインドール-2-カルボン酸から標題化合物を得た。  $^1$ H-NMR(CDC $1_3$ ) $\delta:1$ . 12-2. 31(16H, m), 3. 14-3. 30(2H, m), 3. 34(3H, s), 3. 92(1H, br.

s), 4. 13 (1H, br. s), 4. 88 (1H, br. s), 6. 82 (1H, s), 7. 21 (1H, br. d, J=8. 8Hz), 7. 33 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 60 (1H, s), 8. 09 (1H, br. s), 9. 42 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z : 436 (M+H)^{+}$ .

[参考例231] (1R\*, 2S\*, 4R\*, 5S\*)  $-N^1$ ,  $N^2-$ ビス(ベンジルオキシカルボニル)-4, 5-ジヒドロキシ-1, 2-シクロヘキサンジアミンおよび(1R\*, 2S\*, 4S\*, 5R\*)  $-N^1$ ,  $N^2-$ ビス(ベンジルオキシカルボニル)-4, 5-ジヒドロキシ-1, 2-シクロヘキサンジアミンの混合物

4.5-cis

参考例 183 と同様の方法で、 c i s  $-N^1$ ,  $N^2$  - i z - i

[参考例232] (1R\*, 2S\*, 4R\*, 5S\*)  $-N^1$ ,  $N^2-$ ビス (ベンジルオキシカルボニル) -4, 5-イソプロピリデンジオキシ-1, 2-シクロヘキサンジアミンおよび (1R\*, 2S\*, 4S\*, 5R\*)  $-N^1$ ,  $N^2-$ ビス (ベンジルオキシカルボニル) -4, 5-イソプロピリデンジオキシ-1, 2-シクロヘキサンジアミンの混合物

4,5-cis

 $(1R^*, 2S^*, 4R^*, 5S^*)$   $-N^1$ ,  $N^2$ -ビス(ベンジルオキシカルボニル) -4, 5-ジヒドロキシー 1, 2-シクロヘキサンジアミンおよび  $(1R^*, 2S^*, 4S^*, 5R^*)$   $-N^1$ ,  $N^2$ -ビス(ベンジルオキシカルボニル) -4, 5-ジヒドロキシー 1, 2-シクロヘキサンジアミンの混合物 (1.0g) をテトラヒドロフラン(20m1)に溶解し、2, 2-ジメトキシプロパン(443m1)、ピリジニウム p-トルエンスルホナート(61mg)を加え、室温で2時間攪拌した。2, 2-ジメトキシプロパン(2m1)を追加し 1 6時間攪拌したのち、反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン= 1:2  $\rightarrow$  1:1)で精製し、標題化合物(1.10g)を無色アモルファス状固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 50 (3H, s), 1. 54-1. 64 (2H, m), 1. 66 (3H, s), 2. 16-2. 19 (1H, m), 2. 39 (1H, br. d, J=14. 2Hz), 3. 47-3. 49 (1H, m), 3. 80-3. 82 (1H, m), 4. 16-4. 19 (1H, m), 4. 25 (1H, s), 4. 95 (1H, d, J=8. 1Hz), 5. 03 (2H, d, J=12. 0Hz), 5. 08 (2H, d, J=12. 0Hz), 5. 21 (1H, d, J=8. 1Hz), 7. 31 (10H, s).

[参考例233]  $(1R^*, 2S^*, 4R^*, 5S^*) - N^1 - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - 4, 5-イソプロピリデンジオキシー1, 2$ 

-シクロヘキサンジアミンおよび(1 R\*, 2 S\*, 4 S\*, 5 R\*) $-N^1$ - [(5-クロロインドールー2-イル)カルボニル]-4, 5-イソプロピリデンジオキシー1, 2-シクロヘキサンジアミンの混合物

参考例197と同様の方法により、(1R\*, 2S\*, 4R\*, 5S\*)  $-N^1$ ,  $N^2$ -ビス(ベンジルオキシカルボニル) -4, 5-イソプロピリデンジオキシ -1, 2-シクロヘキサンジアミンおよび(1R\*, 2S\*, 4S\*, 5R\*) -N $^1$ ,  $N^2$ -ビス(ベンジルオキシカルボニル) -4, 5-イソプロピリデンジオキシー1, 2-シクロヘキサンジアミンの混合物から、標題化合物を得た。  $^1$ H-NMR(DMSO-d $_6$ ) $\delta$ : 1. 44(3H, s), 1. 47(3H, s), 1. 59-1. 72(2H, m), 1. 93-1. 96(1H, m), 2. 23-2. 26(2H, m), 2. 66-2. 69(1H, m), 2. 93-2. 95(1H, m), 3. 60-3. 62(1H, m), 4. 15-4. 16(1H, m), 4. 22(1H, s), 7. 15(1H, s), 7. 17(1H, dd, J=8. 5, 2. 0Hz), 7. 43(1H, d, J=8. 5Hz), 7. 70(1H, s), 8. 27(1H, s), 11. 76(1H, s).

[参考例234] (1R\*, 2S\*, 4R\*, 5S\*) -4, 5-ジメトキシシクロヘキサン-1, 2-ジカルボン酸 ジメチルエステルと (1R\*, 2S\*, 4S\*, 5R\*) -4, 5-ジメトキシシクロヘキサン-1, 2-ジカルボン酸ジメチルエステルの混合物

アルゴン雰囲気下、(1 R\*, 2 S\*, 4 R\*, 5 S\*) -4, 5 -ジヒドロキシシクロヘキサン-1, 2 -ジカルボン酸と(1 R\*, 2 S\*, 4 S\*, 5 R\*) -4, 5 -ジヒドロキシシクロヘキサン-1, 2 -ジカルボン酸の混合物(3.74g)のテトラヒドロフラン(25ml)溶液に氷冷下、ヨウ化メチル(2.00ml)および水素化ナトリウム(60%油性, 1.29g)を順次加えて室温で終夜撹拌した。反応液にジエチルエーテルおよび水を加えて分液し、油層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して標題化合物(2.64g)を無色油状物として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1$ . 35-1. 45 (1H, m), 1. 80-1. 90 (1H, m), 2. 10-2. 16 (1H, m), 2. 34-2. 40 (1H, m), 2. 65-2. 75 (1H, m), 2. 93-3. 01 (1H, m), 3. 20-3. 26 (1H, m), 3. 35-3. 45 (7H, s), 3. 69 (6H, s).

MS (ESI)  $m/z : 261 (M+H)^{+}$ .

[参考例235] (1R\*, 2S\*, 4R\*, 5S\*) - 4,  $5 - \Im X - 1 + \Im X - 1$ ,  $2 - \Im X - 1$ ,

(1 R\*, 2 S\*, 4 R\*, 5 S\*) - 4, 5 - ジメトキシシクロヘキサンー 1, 2 - ジカルボン酸 ジメチルエステルと (1 R\*, 2 S\*, 4 S\*, 5 R\*) - 4, 5 - ジメトキシシクロヘキサンー 1, 2 - ジカルボン酸 ジメチルエステルの混合物 (2.64g)のエタノール溶液 (10 m 1)にヒドラジン1水和物 (1.97 m 1)を滴下し、終夜加熱還流した。室温まで冷却したのち、反応液を濃縮し、残さにジエチルエーテルを加えて固化し、標題化合物 (1.07g)を得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.25-1.35$  (1H, m), 1.5 5-1.70 (2H, m), 1.91-2.00 (1H, m), 2.40-2. 50 (1H, m), 2.55-2.70 (1H, m), 3.12-3.20 (1H, m), 3.20-3.40 (6H, m), 3.64 (1H, br.s), 4.06 (4H, br.s), 8.85 (1H, br.s), 8.97 (1H, br.s).

MS (FAB)  $m/z : 261 (M+H)^{+}$ .

[参考例236] (1R\*, 2S\*, 4R\*, 5S\*) -4, 5-ジメトキシー 1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩 と(1R\*, 2S\*, 4S\*, 5R\*) -4, 5-ジメトキシー1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩の混 合物

(1 R\*, 2 S\*, 4 R\*, 5 S\*) - 4, 5 - ジメトキシシクロヘキサンー 1, 2 - ジカルボキシジヒドラジドと (1 R\*, 2 S\*, 4 S\*, 5 R\*) - 4, 5 - ジメトキシシクロヘキサンー 1, 2 - ジカルボキシジヒドラジドの混合物 (1.07g)に氷(3.7g), 濃塩酸(1.9m1) およびジエチルエーテル (4.1m1)を順次加えて氷冷下撹拌しながら、亜硝酸ナトリウム (709mg)を含む水(1.6m1)を10分間で滴下した。氷冷下で5分間撹拌し、ジエチルエーテル層を分離し、塩化カルシウムで乾燥した。この溶液にトルエン (10m1)を加えて、注意深くジエチルエーテルのみを減圧下溶媒留去し、トルエン溶液を120℃で1時間加熱した。反応液を60℃に加熱した濃塩酸(3m1)に滴下し、60℃で1時間撹拌した。室温まで冷却したのち、反応液を濃縮し、残さにエタノールを加えて濃縮した。酢酸エチルを加え、析出した粉末をろ取し、標題化合物 (745mg)を得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.50-1.60$  (1H, m), 1.7 5-1.87 (1H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.31-2.40 (1H, m), 3.20-3.40 (9H, m), 3.75 (1H, br.s), 8.67 (6H, br.s).

MS (FAB)  $m/z : 175 (M+H)^{+}$ .

[参考例237]  $(1R*, 2S*, 4R*) - N^2 - (tert-ブトキシカル ポニル) <math>-N^1 - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - 4-ヒドロキシメチル-1, 2-シクロヘキサンジアミン$ 

参考例  $2 \ 2 \ 1$  と同様の方法により、( $1 \ R^*$ ,  $2 \ S^*$ ,  $4 \ R^*$ ) $- N^2 - (t \ e \ r \ t \ - )$  トキシカルボニル) $-N^1 - [(5 - ) - ) - (1 - )$  ル)カルボニル -1 、2 - ) クロヘキサンジアミンから標題化合物を得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0. 78-2. 30 (16H, m), 3. 41 -3. 59 (3H, m), 3. 86-3. 95 (1H, m), 4. 12-4. 2 0 (1H, m), 4. 82-4. 91 (1H, m), 6. 81 (1H, s), 7. 17-7. 40 (2H, m), 7. 60 (1H, s), 8. 03 (1H, b r. s), 9. 18 (1H, b r. s).

MS (ESI)  $m/z : 422 (M+H)^{+}$ .

[参考例238]  $(1R*, 2S*, 4R*) - 4 - アジドメチル-N^2 - (tert-プトキシカルボニル) - N^1 - [(5 - クロロインドール-2 - イル) カルボニル] - 1、2 - シクロヘキサンジアミン$ 

参考例127と同様の方法で、(1R\*, 2S\*, 4R\*) $-N^2-$ (tert

ニル] -4-ヒドロキシメチル-1, 2-シクロヘキサンジアミンから標題化合物を得た。

[参考例239] (1R\*, 2S\*) -N, N-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(1-エトキシカルボニル)シクロプロパン-1-イル] アミノ-1, 2-シクロヘキサンジアミン(立体異性体Aおよび立体異性体B)

1-アミノシクロプロパンカルボン酸エチルエステル 塩酸塩(1.63g)をジクロロメタン(60ml)に溶解し、(1R\*,2S\*)-N,N-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-4-オキソ-1,2-シクロヘキサンジアミン(3.0g)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(2.51g)を加えて室温にて3時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1~1:1)で精製し、標題化合物の立体異性体A(1.43g)および立体異性体B(2.17g)を無色アモルファス固体として得た。

### 立体異性体A:

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0. 90-1. 00 (1H, m), 1. 05-1. 15 (1H, m), 1. 20-1. 85 (29H, m), 2. 00-2. 1 0 (1H, m), 3. 20-3. 35 (2H, m), 3. 65-3. 75 (1H, m), 4. 11 (2H, q, J=7. 1Hz), 4. 75-4. 95 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z : 442 (M+H)^{+}$ .

# 立体異性体B:

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0. 90-1. 70 (29H, m), 1. 85-1. 95 (1H, m), 1. 95-2. 10 (1H, m), 2. 20-2. 30 (1H, m), 2. 85-2. 95 (1H, m), 3. 20-3. 45 (2H, m), 4. 13 (2H, q, J=7. 1Hz), 4. 80-4. 95 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z : 442 (M+H)^{+}$ .

[参考例240] (1R\*, 2S\*)  $-N^2-$  [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4- [(1-エトキシカルボニル) シクロプロパン-1-イル] アミノ-1, 2-シクロヘキサンジアミン (立体異性体A) と (1R\*, 2S\*)  $-N^1-$  [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4- [(1-エトキシカルボニル) シクロプロパン-1-イル] アミノ-1, 2-シクロヘキサンジアミン (立体異性体A)

(1R\*, 2S\*) -N, N-ビス(tert-プトキシカルボニル)-4-[(1-エトキシカルボニル)シクロプロパン-1-イル] アミノ-1, 2-シクロヘキサンジアミン(立体異性体A)(1. 34g)をジクロロメタン(20 m1)に溶解し、飽和塩酸エタノール(20m1)を加えて90分間攪拌した。溶媒を減圧留去して、(1R\*, 2S\*)-4-[(1-エトキシカルボニル)シクロプロパン-1-イル] アミノ-1, <math>2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩(立体異性体A)(1. 07g)を無色固体として得た。

次いで、上記の生成物を参考例125と同様の方法で処理し、標題化合物を得 た。

# 一方の標題化合物:

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD)  $\delta:0.95-1.05$  (2H, m), 1. 20-1.35 (6H, m), 1.45 (1H, m), 1.50-1.90

(4H, m), 2. 00-2. 10 (1H, m), 3. 05 (1H, m), 3. 30 (1H, m), 3. 76 (1H, m), 4. 13 (2H, q, J=7.1H z), 6. 98 (1H, d, J=2.2Hz), 7. 21 (1H, dd, J=8.8, 2.2Hz), 7. 35 (1H, d, J=8.8Hz), 7. 60 (1H, d, J=1.5Hz).

MS (FAB) m/z:419 (M+H) +.

# 他方の標題化合物:

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 0. 99 (1H, m), 1. 20-1. 35 (6H, m), 1. 35-1. 90 (6H, m), 2. 15-2. 25 (1H, m), 2. 61 (1H, m), 3. 36 (1H, m), 4. 05-4. 20 (3H, m), 6. 88 (1H, s), 7. 22 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 35 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 60 (1H, d, J=2. 0Hz).

MS (FAB) m/z : 419 (M+H) +.

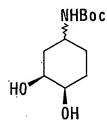
[参考例241] 4-(tert-プトキシカルボニルアミノ)-1-シクロへ キセン



3-シクロヘキセン-1-カルボン酸(25.3g)をtert-ブタノール(250m1)に溶解し、トリエチルアミン(28m1)、ジフェニルフォスフォリルアジド(43.0m1)を加えて室温にて1時間、さらに90℃にて2日間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン)で精製後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で再精製して標題化合物(24.9g)を無色結晶として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta:1.45$  (9H, s), 1.45-1.60 (1H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 2.35-2.45 (1H, m), 3.78 (1H, br), 4.56 (1H, br), 5.55-5.65 (1H, m), 5.65-5.75 (1H, m).

[参考例242] (1R\*, 2S\*) - 4 - (tert-プトキシカルボニルアミノ) -1, 2-ジヒドロキシシクロヘキサン

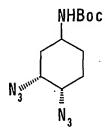


参考例183と同様の方法で、4-(tert-プトキシカルボニルアミノ) -1-シクロヘキセンから標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.$  15-1. 30 (1/2H, m), 1. 3 5-2. 00 (15H, m), 2. 15-2. 30 (3/2H, m), 2. 40 -2. 60 (1H, m), 3. 64 (1H, br), 3. 75-3. 90 (3/2H, m), 4. 00 (1/2H, br).

MS (FAB) m/z : 232 (M+H) +.

[参考例243] (1R\*, 2S\*) - 4 - (tert-ブトキシカルボニルア ミノ) -1, 2-ジアジドシクロヘキサン (立体異性体Aおよび立体異性体B)



参考例127と同様の方法で、(1R\*, 2S\*) -4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) -1, 2-ジヒドロキシシクロヘキサンからそれぞれの標

題化合物(立体異性体A)を得た。

### 立体異性体A:

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.45$  (9H, s), 1.40-1.55 (1H, m), 1.55-1.80 (3H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 3.53 (1H, m), 3.59 (1H, br), 3.80 (1H, m), 4.70 (1H, br).

#### 立体異性体B:

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.27$  (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.40-1.55 (1H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.21 (1H, m), 3.48 (1H, m), 3.77 (1H, br), 3.89 (1H, br), 4.34 (1H, br).

[参考例244] 4-(4-ピリジル) 安息香酸 塩酸塩

4-プロモピリジン 塩酸塩(11.7g)と4-カルボキシフェニルボロン酸(10.0g)をトルエン(250m1)-水(250m1)の混合溶媒に溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(5.0g)と無水炭酸ナトリウム(25.4g)を順次加えて、120で19時間加熱還流した。室温まで冷却した後、酢酸エチルを加え、水で抽出し、水層に濃塩酸を加えて酸性にした。水層を酢酸エチルで洗浄したのち、水層を濃縮して析出する固体をろ取し、標題化合物(8.37g)を無色固体として得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:8.$  11 (2H, d, J=8. 8Hz), 8. 14 (2H, dJ=8. 8Hz), 8. 35 (2H, d, J=6. 6Hz), 8. 97 (2H, d, J=6. 6Hz).

MS (FAB)  $m/z : 200 (M+H)^{+}$ .

[参考例245] 4-(4-ピリジル)安息香酸 メチルエステル

4-(4-ピリジル) 安息香酸 塩酸塩(12.4g) をメタノール(200 m1) に溶解し、室温で濃硫酸(5m1) を加えて3時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を留去し残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さにヘキサンを加えて固化し、標題化合物(9.86g) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>HNMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3. 96 (3H, s), 7. 54 (2H, d, J = 5. 9Hz), 7. 71 (2H, dJ=8. 3Hz), 8. 16 (2H, d, J=8. 3Hz), 8. 71 (2H, d, J=5. 9Hz).

[参考例246] 4-(4-メトキシカルボニルフェニル) ピリジン N-オキシド

4-(4-ll)ジル)安息香酸 メチルエステル(1.49g)をジクロロメタン(30ml)に溶解し、70%m-クロロ過安息香酸(3.46g)、を加え、室温で1時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて分液し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物(1.33g)を白色固体として得た。 $^1$ H-NMR(DMSO) $\delta$ :3.88(3H,s),7.86(2H,d,J=7.2Hz),7.94(2H,d,J=8.3Hz),8.05(2H,d,J=8.3Hz),8.30(2H,d,J=7.2Hz).

[参考例247] 4-(4-カルボキシフェニル) ピリジン N-オキシド

4-(4-メトキシカルボニルフェニル)ピリジン N-オキシド(802 mg)をジオキサン(20m1)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5m1)を加え、1時間還流したのち、室温で2時間攪拌した。1規定塩酸水溶液(5m1)を加えて中和し、さらに水(5m1)を加えて、生じた沈殿をろ取し、標題化合物(627mg)を白色固体として得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO)  $\delta$ : 7. 85 (2H, d, J=7. 2Hz), 7. 9 1 (2H, d, J=8. 3Hz), 8. 03 (2H, d, J=8. 3Hz), 8. 30 (2H, d, J=7. 2Hz).

[参考例248] 2-(4-カルボキシルフェニル) ピリジン N-オキシド

4-(2-ピリジル) 安息香酸より上記参考例と同様にして合成した2-(4-エトキシカルボニルフェニル) ピリジン N-オキシド(260mg)を1,4-ジオキサン(10ml)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.00ml)を加え、2時間過熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残さに1規定塩酸(6ml)を加えたのち、析出した沈殿をろ取し、標題化合物(202mg)を無色非晶質固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7. 41-7. 45 (2H, m), 7. 65 -7. 69 (1H, m), 7. 94 (2H, d, J=8. 3Hz), 8. 02 (2H, d, J=8. 3Hz), 8. 34-8. 38 (1H, m), 13. 09 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 216 (M+H) +.

[参考例249] (1R, 2R, 4S)  $-N^2-$  (tert-プトキシカルボニル)  $-N^1-$  (5 - クロロインドールー2 - イル) カルボニルー4 - エトキシカルボニルー1, 2 - シクロヘキサンジアミン

- 1) 参考例158と同様の方法により、(1S,3R,4R)-4-Pジド-3 (tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサン-1-カルポン酸エチルエステルから(1R,2R,4S) $-N^2-$  (tert-ブトキシカルボニル)-4-エトキシカルボニル-1,2-シクロヘキサンジアミンを淡褐色油状物として得た。
- 2)参考例159と同様の方法により、上記の生成物から標題化合物を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 22-1. 72 (15H, m), 2. 15 -2. 28 (2H, m), 2. 41-2. 49 (1H, m), 2. 85 (1H, brs), 3. 62-3. 75 (1H, m), 3. 78-3. 92 (1H, m), 4. 12-4. 28 (2H, m), 4. 56-4. 63 (1H, m), 6. 88 (1H, brs), 7. 20 (1H, dd, J=8. 8and 2. 0Hz), 7. 33 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 52-7. 57 (1H, m), 7. 59 (1H, d, J=2. 0Hz), 9. 24 (1H, s). MS (ESI) m/z: 464 (M+H) +.

[参考例250] 6-クロロ-2-シアノキノリン

6-クロロキノリン(2.50g)をジクロロメタン(25ml)に溶解し、氷冷下m-クロロ過安息香酸(3.71g)を加えて室温で1時間攪拌した。ジクロロメタンで希釈後、チオ硫酸ナトリウム水溶液、水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをジクロロメタン(40ml)に溶解し、シアン化トリメチルシリル(2.0ml)、塩化N,Nージメチルカルバモイル(1.50ml)を加えて9時間加熱還流した。さらにシアン化トリメチルシリル(1.0ml)、塩化N,Nージメチルカルバモイル(0.80ml)を加えて16時間加熱還流後、ジクロロメタンで希釈して10%炭酸カリウム水溶液(40ml)を加えて30分間攪拌した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残さにジクロロメタンを加え、析出している結晶をろ取し、標題化合物(1.77g)を無色結晶として得た。さらに母液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン)で精製して、標題化合物(0.80g)を薄黄色結晶として得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7. 94 (1H, dd, J=9. 0, 2. 2Hz), 8. 09 (1H, d, J=8. 5Hz), 8. 15 (1H, d, J=9. 0Hz), 8. 29 (1H, d, J=2. 2Hz), 8. 63 (1H, d, J=8. 5Hz).

MS (FAB)  $m/z : 189 (M+H)^{+}$ .

[参考例251] 6-クロロキノリン-2-カルボン酸

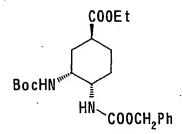
6-クロロ-2-シアノキノリン(1.73g)を濃塩酸(40m1)に溶解し、19時間加熱還流した。室温まで下げ、析出物をろ取した後、水洗し、標題化合物(1.81g)を無色固体として得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7. 87 (1H, dd, J=9. 0, 2.

4 Hz), 8. 10-8. 20 (2H, m), 8. 24 (1H, d, J=2. 2 Hz), 8. 52 (1H, d, J=8. 5 Hz).

MS (FAB)  $m/z : 208 (M + H)^{+}$ .

[参考例252] (1S, 2R, 4S)  $-N^1$ -ベンジルオキシカルボニルー  $N^2$ - (tert-ブトキシカルボニル) -4-エトキシカルボニルシクロヘキ サンジアミン



 $(1\,S,\,2\,R,\,4\,S) - N^2 - (t\,e\,r\,t\,-\,\rlap/v\,+\,\rlap/v\,) - 4 - x^2 + 2 \,\rlap/v\, \,\rlap/v\,$  キシカルボニルシクロヘキサンジアミン  $(3.\,1\,0\,g)$  をテトラヒドロフラン  $(5\,0\,m\,1)$  に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液  $(5\,0\,m\,1)$  を加えた。 反応液に塩化ベンジルオキシカルボニル  $(1.\,7\,1\,m\,1\,)$  を氷冷下で滴下した のち、室温で  $3\,H\,$ 間攪拌した。反応液にに酢酸エチル  $(2\,0\,0\,m\,1)$  と水  $(2\,0\,0\,m\,1)$  を加え、分液操作をおこなった。有機層を無水硫酸ナトリウムに より乾燥したのち、溶媒を減圧下留去した。析出した固体をろ取し、標題化合物  $(3.\,2\,4\,g)$  を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 24 (3H, t, J=7. 1Hz), 1. 29-1. 44 (1H, m), 1. 51-1. 64 (1H, m), 1. 72-2. 02 (4H, m), 2. 27-2. 40 (1H, m), 3. 60-3. 73 (1H, m), 4. 00-4. 15 (3H, m), 4. 59 (1H, br. s), 5. 01-5. 13 (2H, m), 5. 26 (1H, br. s), 7. 27-7. 38 (5H, m).

[参考例253] (1S, 2R, 4S) -4 - カルボキシ- N<sup>1</sup> - ベンジルオキシカルボニル- N<sup>2</sup> - (tert - プトキシカルボニル) - 1, 2 - シクロヘキ

### サンジアミン

(1 S, 2 R, 4 S)  $-N^1$ -ベンジルオキシカルボニル $-N^2$ -(tert-ブトキシカルボニル) -4-エトキシカルボニルー1, 2 -シクロヘキサンジアミン(6 2 0 mg)をテトラヒドロフラン(1 0 m 1)に溶解し、水酸化リチウム1水和物(9 3 mg)の水溶液(5.0 m 1)を加えて室温で16時間攪拌した。反応液に水酸化リチウム1水和物(2 2 1 mg)を追加し室温で2時間撹拌した後、1規定塩酸を加えて中和し、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、標題化合物(5 8 0 mg)を無色泡状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 22-2. 02 (6H, m), 1. 44 (9H, s), 2. 27-2. 45 (1H, br), 3. 71-3. 76 (1H, br), 4. 09 (1H, br), 4. 66-4. 71 (1H, br), 5. 10 (2H, s), 5. 26 (1H, br), 6. 15 (1H, br), 7. 35 (5H, s)

MS (FAB) m/z : 393 (M+H) +.

[参考例254] (1S, 2R, 4S)  $-N^1$ -ベンジルオキシカルボニル $-N^2$ - (tert-プトキシカルボニル) -4- (N, N-ジメチルカルバモイル) -1, 2-シクロヘキサンジアミン

(1 S, 2 R, 4 S) -4- カルボキシ- N<sup>1</sup> - ベンジルオキシカルボニルー N<sup>2</sup> - (tert- プトキシカルボニル) -1, 2- シクロヘキサンジアミン (5 8 0 mg) をジクロロメタン (5 0 m1) に溶解し、ジメチルアミン 塩酸塩 (2 4 0 mg)、トリエチルアミン (0.4 1 m1)、3- (3- ジメチルアミノプロピル) -1- エチルカルボジイミド 塩酸塩 (4 2 0 mg)、1- ヒドロキシベンプトリアゾール1水和物 (3 4 0 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。反応液にジメチルアミン 塩酸塩 (4 8 0 mg) とトリエチルアミン (0.8 2 m1)を追加し、室温で更に18時間撹拌した。反応液を水に注ぎ込み、有機層を分離し、1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:塩化メチレン=3:47→2:23)で精製し標題化合物 (6 2 0 mg)を無色泡状物質として得た。

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 26-1. 98 (6H, m), 1. 44 (9H, s), 2. 57-2. 63 (1H, m), 2. 93 (3H, s), 3. 02 (3H, s), 3. 70 (1H, br. s), 4. 14 (1H, br. s), 4. 65 (1H, br. s), 5. 10 (2H, s), 5. 05-5. 13 (1H, br), 7. 35 (5H, s)

MS (FAB)  $m/z = 420 (M+H)^{+}$ .

[参考例255] (1S, 2R, 4S)  $-N^2-$  (tert-ブトキシカルボニル) -4- (N, N-ジメチルカルバモイル) -1, 2-シクロヘキサンジアミ

ン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 21-1. 87 (6H, m), 1. 45 (9H, s), 2. 64-2. 75 (1H, m), 2. 92 (3H, s), 3. 02 (3H, s), 3. 73-3. 78 (2H, br. s), 4. 93 (1H, br. s)

MS (FAB)  $m/z : 286 (M+H)^{+}$ .

[参考例256]  $(1S, 2R, 4S) - N^2 - (tert-ブトキシカルボニル) - N^1 - [(6-クロロキノリン-2-イル) カルボニル] - 4 - (N, N - ジメチルカルバモイル) - 1, 2 - シクロヘキサンジアミン$ 

参考例159と同様の方法で $(1S, 2R, 4S) - N^2 - (tert-プトキシカルボニル) <math>-4 - (N, N-ジメチルカルバモイル) - 1, 2-シクロヘキサンジアミンおよび<math>6-$ クロロキノリン-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>) δ: 1. 41 (9H, br), 1. 50-1. 70 (1H, m), 1. 75-1. 95 (2H, m), 1. 95-2. 25 (3H, m), 2. 65-2. 80 (1H, m), 2. 96 (3H, s), 3. 07 (3H, s), 4. 15-4. 30 (1H, m), 4. 30-4. 40 (1H, m), 4. 95 (1H, br), 7. 66 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 84 (1H, s), 8. 00 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 19 (1H, d, J=8. 6Hz), 8. 30 (1H, d, J=8. 6Hz). MS (FAB) m/z: 475 (M+H) +.

[参考例257] (±) -N-ホルミルー(4-クロロフェニル)アラニンメチルエステル

(土) - (4 - クロロフェニル) アラニン メチルエステル 塩酸塩 (2.00g) をジクロロメタン (20m1) に懸濁し、3 - (3-ジメチルアミノプロピル) -1-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (1.60g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (1.23g)、N-メチルモルホリン (1.90m1)、ぎ酸 (0.30m1)を加えて15分間攪拌した。さらにぎ酸 (0.30m1)を加えて15分間攪拌する操作を3回繰り返した後、ジクロロメタンで反応液を希釈した。有機層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=40:1)で精製し、標題化合物 (1.21g)を黄色油状

物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3. 10 (1H, dd, J=13. 9, 5. 6 Hz), 3. 18 (1H, dd, J=13. 9, 5. 9Hz), 3. 75 (3 H, s), 4. 95 (1H, m), 6. 07 (1H, br), 7. 05 (2H, d, J=8. 3Hz), 7. 27 (2H, d, J=8. 3Hz), 8. 18 (1 H, s).

MS (FAB) m/z : 242 (M+H) +

[参考例258] 7ークロロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル

(±) -N-ホルミルー(4-クロロフェニル)アラニン メチルエステル(1.45g)をジクロロメタン(40ml)に溶解し、オキサリルクロリド(0.57ml)を滴下した。室温にて30分間攪拌後、外温約-10℃にて第二塩化鉄(1.17g)を加えて室温にて4日間攪拌した。1規定塩酸を加え、ジクロロメタンで希釈して有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをメタノール(38ml)に溶解し、濃硫酸(2ml)を加えて20時間加熱還流した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、標題化合物(0.25g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4. 07 (3H, s), 7. 74 (1H, d d, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 94 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 06 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 59 (1H, s), 9. 28 (1H, s).

[参考例259] 7-クロロイソキノリン-3-カルボン酸 塩酸塩

7-クロロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル (0.23g)を 濃塩酸 (10ml) に溶解して18時間加熱還流した。反応液の温度を室温まで 下げ、析出物を濾取後、水洗し、標題化合物 (0.21g) を無色固体として得 た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7. 96 (1H, m), 8. 29 (1H, d, J=8. 5Hz), 8. 44 (1H, s), 8. 72 (1H, s), 9. 4 5 (1H, d, J=6. 6Hz).

MS (FAB)  $m/z : 208 (M+H)^{+}$ .

[参考例260] (1S, 2R, 4S)  $-N^2-$  (tert-プトキシカルボニル)  $-N^1-$  [ (7-クロロイソキノリン-3-イル) カルボニル] -4- (N, N-ジメチルカルバモイル) -1, 2-シクロヘキサンジアミン

参考例159と同様の方法で $(1S, 2R, 4S) - N^2 - (tert-プトキシカルボニル) - 4 - (N, N-ジメチルカルバモイル) - 1, <math>2-シ$ クロヘキサンジアミンおよび7-クロロイソキノリン-2-カルボン酸 塩酸塩から標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1$ . 30-1. 65 (10H, br), 1. 7 5-1. 90 (2H, m), 1. 90-2. 25 (3H, m), 2. 65-2.

90 (1H, br), 2. 96 (3H, s), 3. 08 (3H, s), 4. 20 -4. 30 (1H, m), 4. 30-4. 40 (1H, m), 4. 93 (1H, br), 7. 68 (1H, m), 7. 90 (1H, br), 7. 99 (1H, s), 8. 35-8. 70 (2H, m), 9. 01 (1H, br). MS (FAB) m/z: 475 (M+H) +.

(土) - c i s - N - [(5-クロロインドールー2-イル) カルボニル] - 1, 2 - シクロプロパンジアミン(108mg) および5 - メチルー4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ[5, 4 - c] ピリジンー2 - カルボン酸 リチウム塩(124mg)をN, N - ジメチルホルムアミド(3m1)に溶解した溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(71mg)、および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(100mg)を室温にて加え、8日間撹拌した。真空ポンプを用いて反応液を減圧下濃縮後、水(50m1)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50m1)を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残さを分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製した。得られたアモルファス状物質に1規定塩酸、ジクロロメタン、およびメタノールを加えた後、濃縮し、標題化合物(72mg)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 15-1. 35 (2H, m), 2. 8 8 (3H, s), 2. 95-3. 25 (4H, m), 3. 35-3. 75 (2 H, m), 4. 32-4. 45 (1H, m), 4. 68 (1H, br, J=1 5. 4Hz), 7. 08 (1H, s), 7. 17 (1H, dd, J=8. 6, 2. 1Hz), 7. 41 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 70 (1H, s), 8. 50 (1H, br, J=11. 0Hz), 8. 56 (1H, br. s), 11. 56 (1H, br, J=19. 3Hz), 11. 86 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 430 (M+H)^{+}$ .

[実施例2] (±) -c i s  $-N^{1}-$  [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]  $-N^{2}-$  [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロプタンジア ミン 塩酸塩

(±) - c i s - N - [(5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル]] - 1, 2 - シクロブタンジアミン(117mg)をN, N - ジメチルホルムアミド(5m1)に溶かし、5 - メチルー4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ[5, 4 - c]ピリジン-2 - カルボン酸 リチウム塩(136mg)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド 塩酸塩(255mg), 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(90mg)を加え、室温で一晩攪拌した後、真空ポンプを用いて溶媒を減圧下に留去し、残さにジクロロメタン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去した後、残さ

をシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン=7:93)で精製した。得られた化合物に酢酸エチルおよび1規定塩酸エタノール溶液を加えて酸性にして溶媒を減圧下濃縮した。酢酸エチルを再び加えて、生じた沈殿を濾取、乾燥して標題化合物(56mg)を無色粉末として得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2. 00-2. 35 (4H, m), 2. 8 8 (3H, m), 3. 10 (2H, br. s), 3. 20-3. 75 (3H, m), 4. 20-4. 85 (3H, m), 7. 09 (1H, s), 7. 16 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 38 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 71 (1H, s), 8. 63 (1H, d, J=8. 3Hz), 8. 85 (1H, d, J=8. 6Hz), 10. 85-11. 20 (1H, br), 11. 81 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 444 (M+H)^{+}$ .

[実施例3]  $(\pm)$  - t r a n s -  $N^1$  - [ (5 - D

 $(\pm)$  - t r a n s - N - [ (5 -  $\lambda$   $\mathcal{F}$   $\mathcal{N}$  - 4 - 6 , 7 -  $\mathcal{F}$   $\mathbf{F}$   $\mathbf{$ 

mg), 1-ヒドロキシペンゾトリアゾール1水和物(23mg)およびトリエチルアミン( $141\mu1$ )を加え、室温で3日攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さにジクロロメタン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=93:7)で精製し、得られた淡黄色固体にジクロロメタン(5m1)および1規定塩酸エタノール溶液( $282\mu1$ )を加えた。酢酸エチルを加え、溶媒を減圧下濃縮し、生じた沈殿をろ取し、標題化合物(109mg)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 64-1. 74 (4H, m), 1. 9 8-2. 02 (2H, m), 2. 89 (3H, s), 3. 14 (2H, br. s), 3. 47-3. 65 (2H, m), 4. 29-4. 63 (4H, m), 7. 10 (1H, d, J=1. 5Hz), 7. 14 (1H, dd, J=8. 5, 2. 0Hz), 7. 38 (1H, d, J=8. 5Hz), 7. 68 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 55 (1H, d, J=8. 5Hz), 8. 91 (1H, d, J=8. 5Hz), 11. 49 (1H, br. s), 11. 76 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z : 458 (M+H)^{+}$ .

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1. 43-1. 85 (6H, m), 2. 9 4 (3H, s), 3. 15 (2H, br. s), 3. 49-3. 84 (3H, m), 4. 23 (1H, t, J=7. 5Hz), 4. 35-4. 63 (2H, b rm), 6. 78 (1H, s), 7. 22 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0H z), 7. 30 (1H, br. s), 7. 54 (1H, br. s), 7. 88, 7. 90 (1H, each s), 8. 15 (1H, br, J=8. 3Hz), 11. 55-11. 75 (1H, brm), 12. 01 (1H, br. s). MS (ESI) m/z: 494 (M+H) +.

[実施例 5]  $(\pm)$  -c i s  $-N^1$  - [ (5 - D - - D

(±) -c i s -N - [ (5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチア ゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] - 1, 2 - シクロヘキサ

ンジアミン トリフルオロ酢酸塩(400mg)をジクロロメタン(10m1)に懸濁し、トリエチルアミン(0.514m1)と、5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドールー2-スルホニルクロライド(特開2000-119253)(319mg)を加え、室温で15分攪拌した。反応液に水を加え分液操作をおこなった後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=100:3)により精製し、淡黄色泡状物質を得た。これをテトラヒドロフラン(3m1)に溶解し、メタノール(2m1)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.5m1)を加え2時間過熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残さにジクロロメタンと1規定塩酸を加え分液操作をおこなった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=100:3)により精製し、淡黄色泡状物質を得た。これに1規定塩酸(1m1)を加えた後、減圧下濃縮し、標題化合物(108mg)を淡黄色泡状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 20-1. 78 (8H, m), 2. 9 4 (3H, s), 3. 13 (2H, br. s), 3. 22-3. 40 (1H, m), 3. 44-3. 70 (3H, m), 3. 83-3. 95 (1H, m), 4. 20-4. 70 (1H, m), 6. 78 (1H, s), 7. 18-7. 30 (2H, m), 7. 44 (1H, s), 7. 69 (1H, br. s), 8. 09 (1H, br. s), 11. 92 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 508 (M+H) +.

[実施例6] (±) - t r a n s - N<sup>1</sup>- [ (5 - クロロインドール- 2 - イル) カルボニル] - N<sup>2</sup>- [ (5 - メチル- 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチア ゾロ [5, 4 - c] ピリジン- 2 - イル) カルボニル] - 1, 2 - シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

 $(\pm) - t r a n s - N - [(5 - \lambda f) - 4, 5, 6, 7 - f) - f$ チアゾロ [5、4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロへ キサンジアミン トリフルオロ酢酸塩(300mg)をN, N-ジメチルホルム アミド(20m1)に溶解し、5-クロロインドール-2-カルボン酸(109 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(9mg)、1-(3-ジ メチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(321mg)、 トリエチルアミン(0.232m1)を加え室温で一晩攪拌した。真空ポンプを 用いて反応液を減圧下濃縮し、残さにジクロロメタンと水を加え分液操作をおこ なった後有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さ をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=25: 1) により精製し、無色泡状物質を得た。これに1規定塩酸(1m1)を加えた 後、減圧下濃縮し、標題化合物(203mg)を淡褐色泡状物質として得た。  $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.25-1.40$  (2H, m), 1.4 6-1.81(4H, m), 1.88-1.98(2H, m), 2.89(3H, s), 3.00-3.76(5H, m), 3.86-3.97(1H,m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.25-4.72 (1H, m), 7. 03 (1H, s), 7. 12 (1H, dd, J=8. 5, 1. 2Hz), 7. 38 (1H, d, J=8.5Hz), 7. 64 (1H, s), 8. 28 (1H, s)H, d, J=8.5Hz), 8. 54 (1H, d, J=8.5Hz), 11. 7 0 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 472 (M+H)^{+}$ .

[実施例7] (±) -c i s  $-N^1-$  [(5-クロロインドールー2ーイル) カ

ルボニル]  $-N^2-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] <math>-1$ , 2-シクロヘキサンジ アミン 塩酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 35-1. 70 (6H, m), 1. 8 0-2. 06 (2H, m), 2. 89 (3H, s), 3. 00-3. 27 (2 H, m), 3. 35-3. 51 (1H, m), 3. 57-3. 82 (1H, m), 4. 15-4. 30 (2H, m), 4. 32-4. 48 (1H, m), 4. 60-4. 74 (1H, m), 7. 15 (1H, s), 7. 17 (1H, d d, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 41 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 70 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 14 (1H, br. s), 8. 36-8. 48 (1H, m), 11. 51 (1H, br. s), 11. 86 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 472 (M+H)^{+}$ .

[実施例8]  $(1 S, 2R) - N^1 - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - N^2 - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 1, 2-シクロヘキサンジアミン$ 

$$-N \longrightarrow N \xrightarrow{N} H \xrightarrow{H} N \xrightarrow{N} H$$

実施例6と同様の方法で、(1 R, 2 S)  $-N^1-$  [(5 - メチルー4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジンー2 - イル)カルボニル] -1, 2- シクロヘキサンジアミン(異性体B)から標題化合物を得た。 [ $\alpha$ ]  $_{\rm D}-128$ .  $7^{\circ}$ (2 0. 8  $^{\circ}$  C = 0. 5 C + C = 1. 3 + C = 1. 5 = 2 (2 + H, m) , 1. 5 = 5 - 1. 7 0 (4 + H, m) , 1. 8 = 9 - 2. 0 7 (2 + H, m) , 2. 1 = 3 = 8 = 1. 1 = 1. 1 = 2 = 3 = 3 = 3 = 4 = 3 = 4 = 4 = 6 = 4 = 6 = 9 = 8 = 8 = 2 = 7 = 6 = 6 = 9 = 8 = 8 = 9 = 1 = 9 = 8 = 8 = 9 = 1 = 9 = 1 = 9 = 1 = 1 = 9 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 2 = 3 = 1 = 2 = 3 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 2 = 3 = 1 = 1 = 2 = 3 = 1 = 3 = 1 = 1 = 1 = 2 = 3 = 1 = 3 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 2 = 3 = 1 = 3 = 1 = 3 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 2 = 1 = 1 = 1 = 2 = 1 = 1 = 2 = 3 = 1 = 2 = 3 = 1 = 3 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 2 = 3 = 1

実施例 6 と同様の方法で、 $(1 S, 2 R) - N^1 - [(5 - メチル-4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン-2 - イル)カルボニ$ 

ル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン(異性体A)から標題化合物を得た。 [ $\alpha$ ]  $_{\rm D}+1$ 25. 7°(20.8℃, C=0.5, CHC1 $_{\rm 3}$ ).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 38-1. 52 (2H, m), 1. 5 5-1. 70 (4H, m), 1. 89-2. 07 (2H, m), 2. 37 (3 H, s), 2. 70-2. 76 (2H, m), 2. 78-2. 86 (2H, m), 3. 63 (2H, s), 4. 20-4. 30 (2H, m), 7. 13 (1 H, s), 7. 15 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 41 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 67 (1H, s), 8. 10 (1H, d, J=6. 9Hz), 8. 30 (1H, d, J=8. 1Hz), 11. 78 (1H, s). MS (FAB) m/z: 472 (M+H) +.

[実施例10] ( $\pm$ ) -c i s  $-N^1-$  [(6-クロロナフタレン-2-イル) カルボニル]  $-N^2-$  [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

$$-N \longrightarrow N \longrightarrow H \longrightarrow H \longrightarrow 0$$

実施例6と同様の方法で、(±) - c i s - N - [(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩(275mg)、6-クロロナフタレン-2-カルボン酸(Eur. J. Chem. - Chim. Ther.,1984年,19巻,205-214頁)(148mg)、トリエチルアミン(0.298ml)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(11mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)に溶解し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(412mg)を縮

合剤として反応させることにより、化合物(186mg)を淡褐色泡状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 40-1. 56 (2H, m), 1. 5 7-1. 77 (4H, m), 1. 90-2. 10 (2H, m), 2. 90 (3 H, s), 3. 13 (2H, br. s), 3. 28-3. 74 (2H, m), 4. 26 (2H, br. s), 4. 30-4. 74 (2H, m), 7. 59 (1 H, d, J=8. 6Hz), 7. 90 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 98 (1H, d, J=8. 3Hz), 8. 03-8. 11 (2H, m), 8. 25-8. 58 (3H, m), 11. 52 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z : 483 (M+H)^{+}$ .

[実施例11] (±) - t r a n s - N<sup>1</sup>- [(6- クロロベンゾ [b] チオフェン- 2- イル)カルボニル] - N<sup>2</sup>- [(5- メチル- 4, 5, 6, 7- テトラヒドロチアゾロ [5, 4- c] ピリジン- 2- イル)カルボニル] - 1, 2- シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

させることにより、標題化合物(239mg)を淡褐色泡状物質として得た。  $^1$ H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ :1.20-1.98(8H, m),2.88(3H,s),3.00-3.72(4H,m),3.84-4.09(2H,m),4.20-4.75(2H,m),7.41(1H,dd,J=8.6,1.7Hz),7.91(1H,d,J=8.6Hz),7.99(1H,s),8.12(1H,s),8.54-8.67(2H,m),11.53(1H,br.s).

MS (FAB)  $m/z : 489 (M+H)^{+}$ .

[実施例12] (±) - t r a n s - N<sup>1</sup> - [(5-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] - N<sup>2</sup> - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチ アゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 1, 2-シクロヘキ サンジアミン 塩酸塩

実施例 6 と同様の方法で、(±) - t r a n s - N - [ (5 - J +

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 20-1. 38 (2H, m), 1. 4 0-1. 57 (1H, m), 1. 54-1. 68 (1H, m), 1. 71 (2 H, d, J=7. 3Hz), 1. 88 (2H, d, J=12. 0Hz), 2. 8 6 (3H, s), 2. 95-3. 24 (2H, m), 3. 40 (1H, br. s), 3. 63 (1H, br. s), 3. 90 (1H, br. s), 3. 97-4. 10 (1H, m), 4. 20-4. 44 (1H, m), 4. 53-4. 70

(1H, m), 6. 98  $(1H, dd, J=9.\ 2, 2.\ 3Hz)$ , 7. 01 (1H, s), 7. 31-7. 39 (2H, m), 8. 26  $(1H, d, J=8.\ 6Hz)$ , 8. 59  $(1H, d, J=8.\ 4Hz)$ , 11. 21 (1/2H, br. s), 11. 42 (1/2H, br. s), 11. 60 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z : 456 (M+H)^{+}$ .

[実施例13] ( $\pm$ ) -c i s  $-N^1-$  [(5-フルオロインドール-2-イル) カルボニル]  $-N^2-$  [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチア ゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

実施例 6 と同様の方法で、(±)-c i s-N-[(5-メチル-4, 5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩と5-フルオロインドール-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 43 (2H, br. s), 1. 61 (4H, br. s), 1. 82-2. 08 (2H, m), 2. 89 (3H, s), 3. 00-3. 23 (2H, m), 3. 44 (1H, br. s), 3. 6 5 (1H, br. s), 4. 23 (1H, d, J=16. 2Hz), 4. 26 (1H, br. s), 4. 41 (1H, br. s), 4. 68 (1H, d, J=16. 2Hz), 6. 98-7. 07 (1H, m), 7. 14 (1H, s), 7. 37-7. 43 (2H, m), 8. 01 (1H, br. s), 8. 35-8. 52 (1H, br), 11. 37 (1H, br. s), 11. 74 (1H,

s):

MS (ESI)  $m/z : 456 (M+H)^{+}$ .

[実施例14] (±) - t r a n s - N $^{1}$  - [(5 - クロロ- 6 - フルオロインドール- 2 - イル)カルボニル] - N $^{2}$  - [(5 - メチル- 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ[5, 4 - c] ピリジン- 2 - イル)カルボニル] - 1, 2 - シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1. 20-1. 40 (2H, m), 1. 4 0-1. 80 (4H, m), 1. 80-2. 00 (2H, m), 2. 87 (3 H, s), 3. 01 (2H, br. s), 3. 30-3. 80 (2H, m), 3. 81-3. 97 (2H, m), 4. 20-4. 80 (2H, m), 7. 06 (1H, s), 7. 28 (1H, d, J=10. 0Hz), 7. 86 (1H, d, J=7. 3Hz), 8. 32 (1H, d, J=8. 5Hz), 8. 59 (1 H, d, J=8. 5Hz), 11. 77 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 490 (M+H)^{+}$ .

[実施例15] ( $\pm$ ) -c i  $s-N^1-$  [(5-プロモインドール-2-イル) カルボニル]  $-N^2-$  [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアプロ [<math>5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジ アミン 塩酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 43 (2H, br. s), 1. 61 (4H, br. s), 1. 80-2. 10 (2H, m), 2. 88 (3H, s), 3. 00-3. 26 (2H, m), 3. 40 (1H, br. s), 3. 6 5 (1H, br. s), 4. 22 (1H, br. s), 4. 26 (1H, br. s), 4. 41 (1H, br. s), 4. 67 (1H, d, J=15. 6H z), 7. 14 (1H, s), 7. 28 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 3 7 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 84 (1H, s), 8. 13 (1H, br. s), 8. 33-8. 52 (1H, m), 11. 51 (1H, br. s), 11. 86 (1H, s).

 $MS (ESI) m/z : 515 (M^{+})$ .

[実施例16] ( $\pm$ ) -c i s  $-N^1$  - [(5 - x +

(±) -c i s  $-N^{1}$  - [ (5 - ブロモインドール - 2 - イル) カルボニル]

 $-N^2-[(5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン (300mg) およびトリフェニルホスフィン (70mg) のテトラヒドロフラン溶液 (2m1) にトリエチルアミン (6m1)、N, N-ジメチルホルムアミド (5m1)、トリメチルシリルアセチレン (0. 250m1)、および酢酸パラジウム (20mg) を室温にて加えた。<math>90\%$ にて2時間攪拌後、反応液を室温まで放冷し、ジクロロメタン (20m1) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30m1) を加え分液した。水層をジクロロメタン (3x10m1) で抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン:アセトン:メタノール=10:10:1)を用いて精製し、

(土)  $-cis-N^1-[(5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル] <math>-N^2-[[5-(トリメチルシリルエチニル)インドールー2-イル] カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミンを主に含む混合物を無色固体として得た。これをメタノール(6ml)に溶解し、炭酸カリウム(120mg)を加え1時間撹拌した。反応液にジクロロメタン(20ml)および水(20ml)を加え、分液し、水層をジクロメタン(2x15ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さを分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン:アセトン:メタノール=10:10:1)を用いて精製し、これを水ーメタノールージクロロメタンに溶解後濃縮し、標題化合物(72mg)を淡黄色固体として得た。$ 

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 50-2. 25 (8H, m), 2. 53 (3H, s), 2. 85 (2H, br. s), 2. 93 (2H, br. s), 3. 01 (1H, s), 3. 74 (1H, d, J=14. 1Hz), 3. 77 (1H, d, J=14. 1Hz), 4. 21 (1H, br. s), 4. 45 (1

H, br. s), 6. 91 (1H, s), 7. 25-7. 42 (2H, m), 7. 61 (1H, br. s), 7. 80-7. 97 (2H, m), 9. 72 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 462 (M+H)^{+}$ .

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 45 (2H, br. s), 1. 62 (4H, br. s), 1. 96 (2H, br. s), 2. 88 (3H, s), 2. 93-3. 25 (2H, m), 3. 40 (1H, br. s), 3. 64 (1H, br. s), 4. 25 (2H, br. s), 4. 41 (1H, br. s), 4. 66 (1H, br. s), 7. 72 (1H, br. s), 7. 90 (1H, br. s), 7. 99 (2H, br. s), 8. 20-8. 55 (4H, m), 11. 46 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z: 526 ( $M^+$ ,  $Br^{79}$ ), 528 ( $M^+$ ,  $Br^{81}$ ). [実施例18] ( $\pm$ ) -c is  $-N^1-$  [(6-エチニルナフタレン-2-イル) カルボニル]  $-N^2-$  [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチア

yロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン

実施例16と同様の方法で、( $\pm$ )-c i s  $-N^1-$  [(6-プロモナフタレン-2-イル)カルボニル]  $-N^2-$  [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミンから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>) δ: 1. 53-1. 68 (3H, m), 1. 72 (1H, br. s), 1. 80 (1H, br. s), 1. 93 (2H, br. s), 2. 17 (1H, br. s), 2. 59 (3H, s), 2. 94 (2H, br. s), 2. 96-3. 04 (2H, m), 3. 19 (1H, s), 3. 7 8-3. 90 (2H, m), 4. 27 (1H, br. s), 4. 48 (1H, d, J=3. 7Hz), 7. 55 (1H, dd, J=8. 4, 1. 3Hz), 7. 62 (1H, d, J=7. 8Hz), 7. 71 (1H, d, J=5. 9Hz), 7. 83 (1H, d, J=8. 5Hz), 7. 87 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 89 (1H, dd, J=8. 5, 1. 7Hz), 8. 02 (1H, s), 8. 31 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 473 (M+H)^{+}$ .

[実施例19] (±) -c i s  $-N^1-$  [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]  $-N^2-$  [(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [4,5-d] ピリダジン-2-イル) カルボニル] -1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

実施例 2 と同様の方法で、(±)-c i s-N-[(5-Dロロインドール-2-I)カルボニル]-1,2-シDロヘキサンジアミンと 5 , 6-ジメチル-4 , 5 , 6 , 7-テトラヒドロチアゾロ [4 , 5-d] ピリダジン-2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 35-1. 50 (2H, m), 1. 5 0-1. 75 (4H, m), 1. 80-2. 10 (2H, m), 2. 70 (3 H, br. s), 2. 79 (3H, br. s), 4. 10-4. 70 (6H, m), 7. 10-7. 27 (2H, m), 7. 41 (1H, d, J=8. 8H z), 7. 70 (1H, s), 8. 12 (1H, d, J=6. 8Hz), 8. 4 7 (1H, d, J=7. 6Hz), 11. 85 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 487 (M+H) +.

[実施例20] (±) -c i s  $-N^{1}-$  [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]  $-N^{2}-$  [(6, 7-ジヒドロ-4H-ピラノ [4, 3-d] チア ゾール-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 36-1. 72 (6H, m), 1. 9 0-2. 10 (2H, m), 2. 80-2. 87 (2H, m), 3. 93 (2 H, t, J=5. 6Hz), 4. 20-4. 32 (2H, m), 4. 81 (2 H, s), 7. 12 (1H, s), 7. 15 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0 Hz), 7. 41 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 67 (1H, d, J=1. 7Hz), 8. 11 (1H, d, J=6. 6Hz), 8. 36 (1H, d, J=8. 3Hz), 11. 78 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 459 (M+H) +.

[実施例21] (±) -c i s  $-N^1-$  [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]  $-N^2-$  [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

実施例 2 と同様の方法で、( $\pm$ ) - c i s - N - [ (5 - D - D - D - 2 - D - 2 - D - 2 - D - 2

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 32-1. 74 (6H, m), 1. 8 2-2. 10 (2H, m), 2. 92 (3H, s), 3. 12-3. 50 (3 H, m), 3. 69 (1H, br. s), 4. 13-4. 39 (3H, m), 4. 51 (1H, br. s), 7. 10-7. 19 (2H, m), 7. 41 (1 H, d, J=8. 6Hz), 7. 68 (1H, s), 8. 10 (1H, br. s), 8. 40 (1H, br. s), 11. 41 (1H, br. s), 11. 8

7 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 472 (M+H)^{+}$ .

[実施例22] (±) - t r a n s - N<sup>1</sup>- [(5- クロロインドール- 2- イル)カルボニル]- N<sup>2</sup>- [(5- メチル- 4, 5, 6, 7- テトラヒドロオキサゾロ [5, 4- c] ピリジン- 2- イル)カルボニル]- 1, 2- シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 23-1. 39 (2H, m), 1. 4 0-1. 81 (4H, m), 1. 82-1. 98 (2H, m), 2. 60-3. 00 (5H, m), 3. 20-3. 70 (2H, m), 3. 87-3. 96 (1 H, m), 3. 98-4. 10 (1H, m), 4. 12-4. 70 (2H, m), 7. 04 (1H, d, J=1. 5Hz), 7. 12 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 38 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 65 (1 H, d, J=2. 0Hz), 8. 33 (1H, d, J=8. 6Hz), 8. 72 (1H, d, J=8. 6Hz), 11. 61 (1H, br. s), 11. 72 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 456 (M+H)^{-+}$ .

ロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

実施例 2 と同様の方法で、( $\pm$ )-c i s -N -1 (5 - 0 -

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 33-1. 72 (6H, m), 1. 8 6-2. 06 (2H, m), 2. 70-3. 05 (5H, m), 3. 30-3. 77 (2H, m), 4. 17-4. 32 (2H, m), 4. 33-4. 70 (2 H, m), 7. 12-7. 20 (2H, m), 7. 41 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 68 (1H, s), 8. 08 (1H, d, J=6. 9Hz), 8. 54 (1H, br. s), 11. 61 (1H, br. s), 11. 85 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 456 (M+H) +.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1. 41 (2H, br. s), 1. 51-1. 74 (4H, m), 1. 99 (2H, br. s), 2. 85-3. 10 (5H, m), 3. 25-3. 50 (1H, m), 3. 60 (1H, br. s), 4. 10-4. 37 (3H, m), 4. 53-4. 67 (1H, m), 7. 15 (1H, dd, J=8. 6, 2. 0Hz), 7. 23 (1H, s), 7. 41 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 65 (1H, s), 7. 80 (1H, s), 8. 10-8. 30 (2H, m), 10. 84 (1H, br. s), 1. 90 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 471 (M+H)^{+}$ .

[実施例25] (±) -c i s  $-N^1-$  [(5 - 0 -

実施例 2 と同様の方法で、(±)-c i s-N-[(5-Dロロインドール-2-I)カルボニル] -1, 2-DDロヘキサンジアミン 塩酸塩(164 mg)、5-t e r t - ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-Fトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-Dルボン酸(WO94/21599)(140mg)および1-Eドロキシベンゾトリアゾール1水和物(76mg)をN、N-ジメチルホルムアミド(<math>20m1)に溶解し、1-(3-ジメチルア

ミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(192mg)を縮合剤として反応させた後、塩酸で処理して脱保護し、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 42 (2H, br. s), 1. 56-1. 76 (4H, m), 1. 98-2. 11 (2H, m), 3. 04 (2H, br. s), 3. 32-3. 45 (2H, m), 4. 15 (3H, br. s), 4. 26 (1H, br. s), 7. 14 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 23 (1H, s), 7. 41 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 62 (1H, s), 7. 77 (1H, s), 8. 18-8. 30 (2H, m), 9. 42 (2H, br. s), 11. 92 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 457 (M+H)^{+}$ .

[実施例26] (±) -c i  $s-N^1-[$ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]  $-N^2-[$ (5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

(±) -c i  $s-N^1-[$ (5-Dロロインドールー2ーイル)カルボニル]  $-N^2-[$ (4, 5, 6, 7-Fトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジンー2ーイル)カルボニル]ー1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩(171 mg)をジクロロメタン(10m1)に懸濁し、トリエチルアミン(0.104 m1)を加え室温で10分攪拌した。反応液に酢酸(0.059m1)を加えた後、35%ホルムアルデヒド水溶液(0.070m1)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(118mg)を加え室温で30分攪拌した。反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(3m1)を加えた後水を加え分液操作をおこなった。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=50:3)により精製し、無色泡状物質を得た。これを1規定塩酸に懸濁した後懸濁液を減圧下濃縮し、標題化合物(85mg)を無色泡状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 40 (2H, br. s), 1. 50-1. 71 (4H, m), 1. 97-2. 05 (2H, m), 2. 87 (3H, s), 2. 98-3. 20 (1H, m), 3. 30-3. 38 (2H, m), 3. 54-3. 70 (1H, m), 4. 05-4. 42 (4H, m), 7. 14 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 23 (1H, s), 7. 40 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 63 (1H, s), 7. 77 (1H, s), 8. 17-8. 27 (2H, m), 10. 83 (1H, br. s), 11. 92 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 471 (M+H)^{+}$ .

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.44$  (2H, br. s), 1.52-

1. 68 (4H, m), 1. 87-2. 08 (3H, m), 2. 30-2. 40 (1H, m), 2. 65-2. 75 (1H, m), 2. 77 (6H, s), 2. 95-3. 17 (2H, m), 3. 30-3. 70 (2H, m), 4. 15-4. 30 (2H, m), 7. 10-7. 20 (2H, m), 7. 41 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 69 (1H, s), 8. 11 (1H, d, J=5. 1Hz), 8. 34 (1H, d, J=8. 1Hz), 10. 95 (1H, br. s), 11. 83 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 500 (M+H)^{+}$ .

[実施例28] (±) -c i s  $-N^1-$  [(6-クロロインドール-2-イル) カルボニル]  $-N^2-$  [[5-(4-ピリジル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

5-(4-ピリジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン(204mg)のテトラヒドロフラン(3ml)溶液にn-ブチルリチウム(1.60規定へキサン溶液,0.704ml)を-78℃にて滴下後、0℃で30分間攪拌した。再び-78℃に冷却後、炭酸ガスを吹き込みながら、20分間で室温まで昇温し、反応液を減圧下濃縮した。得られた残さのN,N-ジメチルホルムアミド(6ml)溶液に、(±)-cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン塩酸塩(400mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(254mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(360mg)、およびジイソプロピルアミン(0.491ml)を室温に

て加えた。3日間攪拌後、反応混液を減圧下濃縮し、残さにジクロロメタン(30ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100ml)、および水(100ml)を加え、分液後、水層をジクロロメタン(4×15ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=20:1→10:1)を用いて精製し、これを、1規定塩酸水溶液ーメタノールージクロロメタンに溶解後濃縮し、標題化合物(245mg)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1. 42 (2H, br. s), 1. 60 (4H, br. s), 1. 84-1. 94 (1H, m), 1. 94-2. 08 (1H, m), 2. 97 (2H, br. s), 3. 97-4. 13 (2H, m), 4. 19 (1H, br. s), 4. 27 (1H, br. s), 5. 03 (2H, s), 7. 13 (1H, br. s), 7. 16 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 32 (2H, br. s), 7. 40 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 68 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 15 (1H, br. J=7. 3Hz), 8. 31 (2H, d, J=5. 9Hz), 8. 39 (1H, d, J=8. 1Hz), 11. 90 (1H, s), 14. 03 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z : 535 (M+H)^{+}$ .

実施例 2 と同様の方法で、( $\pm$ )-c i s-N- [(5-クロロインドール -2-イル)カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩と4- (4-ピリジル)安息香酸 塩酸塩から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 40-1. 52 (2H, m), 1. 6 0-1. 80 (4H, m), 1. 96-2. 10 (2H, m), 4. 24-4. 39 (2H, m), 7. 15 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 2 1 (1H, s), 7. 40 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 64 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 06 (4H, s), 8. 18 (1H, J=7. 3Hz), 8. 34-8. 42 (3H, m), 8. 94 (2H, d, J=6. 9Hz), 11. 91 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 473 (M+H)^{+}$ .

[実施例30] (±) -4-[4-[N-[cis-2-[[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ] シクロヘキシル] カルバモイル] フェニル] ピリジン <math>N-オキシド

実施例 2 と同様の方法で、(±) -c i s -N -l [(5 - 0 - 1 - 1 -l - 2 - 2 - 1 - 2 - 2 - 1 - - 1 - 1 - - 1 - 1 - - - - - - -

z), 8. 09 (1H, d, J=7. 3Hz), 8. 27 (2H, d, J=6. 6Hz), 11. 79 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 489 (M+H)^{+}$ .

[実施例 3 1] (±) -c i s  $-N^1$  - [(5 - 0 - 0 - 1 -

実施例 2 と同様の方法で、(±) -c i s -N- [(5-クロロインドール -2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン塩酸塩と4-(2 -ピリジル)安息香酸(特開 2 0 0 0 - 1 1 9 2 5 3)から標題化合物を得た。  $^1$ H-NMR(DMSO-d $_6$ ) $\delta$ : 1. 3 9 - 1. 5 1 (2 H, m) , 1. 6 0 - 1. 8 0 (4 H, m) , 1. 8 9 - 2. 0 0 (2 H, m) , 4. 2 4 - 4. 3 8 (2 H, m) , 7. 1 2 - 7. 1 6 (2 H, m) , 7. 3 6 - 7. 3 9 (1 H, m) , 7. 4 2 (1 H, d, J= 8. 8 Hz) , 7. 6 6 (1 H, d, J= 2. 0 Hz) , 7. 8 7 - 7. 9 0 (1 H, m) , 7. 9 2 (2 H, d, J= 8. 3 Hz) , 7. 9 8 - 8. 1 1 (3 H, m) , 8. 1 5 (2 H, d, J= 8. 3 Hz) , 8. 6 9 (1 H, d, J= 4. 6 Hz) , 1 1. 8 0 (1 H, s) .

MS (FAB)  $m/z : 473 (M+H)^{+}$ .

[実施例32] (±) -2-[4-[N-[cis-2-[[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ] シクロヘキシル] カルバモイル] フェニル] ピリジン <math>N-オキシド

MS (FAB) m/z:489 (M+H) +.

(4H, br. s), 1. 85-2. 06 (2H, m), 4. 23 (1H, br. s), 4. 30 (1H, br. s), 7. 14-7. 23 (2H, m), 7. 41 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 69 (1H, s), 8. 04-8. 13 (2H, m), 8. 13 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 59 (1H, d, J=8. 0Hz), 8. 75-8. 87 (3H, m), 11. 83 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 480 (M+H) +

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 42-1. 90 (7H, m), 2. 2 3-2. 32 (1H, m), 2. 90 (3H, s), 3. 11 (3H, br. s), 3. 19 (2H, br. s), 3. 45-3. 67 (2H, brm), 4. 41-4. 72 (4H, m), 6. 76 (1H, s), 7. 17 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 43 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 64 (1H, br. s), 8. 52 (1H, br, J=8. 5Hz), 11. 4 6 (1H, br. s), 11. 71 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z : 500 (M+H)^{+}$ .

[実施例35] (±) -c i s  $-N^1-$  [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]  $-N^2-$ メチル $-N^2-$  [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアプロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

 $(\pm)$  - c i s - N<sup>1</sup>- (tert-ブトキシカルボニル) - N<sup>2</sup>-メチルー ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン(324 mg) に飽和塩酸エタノール溶液(5m1)を加え、室温で30分攪拌し、溶媒 を減圧下留去した。残さをN、N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、 トリエチルアミン(1m1)、5-クロロインドール-2-カルボン酸(279 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩 酸塩(458mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(108 mg) を加え、室温で7日攪拌した。溶媒をポンプで減圧下に留去し、残渣にジ クロロメタン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を無水 硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体 とするフラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール= 93:7)で精製し、淡黄色固体(176mg)を得た。これをメタノール(5 m 1) に溶解し、 1規定塩酸エタノール溶液(362μ1)を加えた後、溶媒を 減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルを加えて生じた沈殿を濾取し、標題化合物 (164mg)を淡黄色固体として得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.43-1.90$  (7H, m), 2.2

6-2. 31 (1H, m), 2. 90 (3H, s), 3. 11-3. 19 (5 H, m), 3. 48-3. 68 (2H, m), 4. 42-4. 72 (4H, m), 6. 76 (1H, d, J=1. 5Hz), 7. 17 (1H, dd, J=8. 8, 2. 1Hz), 7. 43 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 64 (1H, br. s), 8. 52 (1H, br, J=7. 6Hz), 11. 45 (1H, br. s), 11. 71 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z:486 (M+H)^{+}$ .

[実施例36] (±) - t r a n s - N<sup>1</sup>- [(5- クロロインドール- 2- イル)カルボニル] - N<sup>2</sup>- (5- メチル- 4, 5, 6, 7- テトラヒドロチアゾロ[5, 4- c] ピリジン- 2- イル)カルボニル- 1, 2- シクロヘプタンジアミン 塩酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 51-1. 55 (4H, m), 1. 7 5-1. 80 (6H, m), 2. 88 (3H, s), 3. 12 (1H, br. s), 3. 35-3. 63 (4H, m), 4. 10-4. 13 (1H, m), 4. 29-4. 61 (2H, m), 7. 06 (1H, s), 7. 14 (1H, d d, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 39 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 67 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 46 (1H, d, J=8. 3Hz), 8. 77 (1H, d, J=8. 3Hz), 11. 21-11. 35 (1H,

m), 11.71 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 486 (M+H) +.

実施例 2 と同様の方法で、( $\pm$ )-c i s -N -1 (5 - 0 - 0 - 0 - 0 - 1 0 - 1 0 - 0 - 1 0 - 0

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1. 61-2. 06 (12H, m), 2. 90 (3H, s), 3. 08-3. 17 (2H, m), 3. 43-3. 45 (1 H, m), 3. 67 (1H, br. s), 4. 43 (3H, br. s), 4. 6 7 (1H, br. s), 7. 16-7. 18 (2H, m), 7. 42 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 70 (1H, s), 8. 24 (1H, br. s), 8. 58 (1H, d, J=8. 3Hz), 11. 43, 11. 63 (1H, each br. s), 11. 80 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z : 500 (M+H)^{+}$ .

実施例 35 と同様の方法で、 $N^1$ -(tert-ブトキシカルボニル)- $N^2$ - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-エチレンジアミンから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2. 91 (3H, s), 3. 17 (2H, br. s), 3. 47 (4H, br. s), 3. 56 (2H, br. s), 4. 53 (2H, br. s), 7. 08 (1H, d, J=1. 7Hz), 7. 17 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 42 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 69 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 69 (1H, br. s), 9. 00 (1H, br. s), 11. 62 (1H, br. s), 11. 79 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 418 (M+H) +

[実施例39]  $N^1$ - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -  $N^1$ - メチル- $N^2$ - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 1, 2-エチレンジアミン 塩酸塩

$$-N \xrightarrow{S \xrightarrow{N} H} N \xrightarrow{N} N \xrightarrow{N} H$$

実施例 2 と同様の方法で、 $N^1$  ーメチルー $N^2$  ー [ (5 ーメチルー 4 , 5 , 6 , 7 ーテトラヒドロチアゾロ [ 5 , 4 ー c ] ピリジンー 2 ーイル)カルボニ

ル] -1, 2-エチレンジアミンと5-クロロインドール-2-カルボン酸から 標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2. 91 (3H, s), 3. 15-3. 7 3 (11H, m), 4. 46-4. 61 (2H, m), 6. 86 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 18 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 41 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 65 (1H, br. s), 9. 06 (1H, t, J=5. 7Hz), 11. 48 (1H, br. s), 11. 72 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z : 432 (M+H)^{+}$ .

[実施例40]  $N^{1}$ - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]  $-N^{2}$ - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-エチレンジアミン塩酸塩

実施例35と同様の方法で、 $N^1-[(5-\rho uu-1-vx-n) x - n x$ 

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2. 92 (3H, m), 3. 06-3. 1 2 (4H, m), 3. 31-3. 37 (2H, m), 3. 44-3. 74 (2 H, m), 4. 38-4. 75 (2H, m), 6. 92 (1H, d, J=1. 2Hz), 7. 27 (1H, dd, J=8. 8, 1. 7Hz), 7. 43 (1 H, d, J=8. 8Hz), 7. 70 (1H, d, J=1. 7Hz), 7. 90

(1H, t, J=5.8Hz), 8. 81 (1H, t, J=5.8Hz), 1 1. 25 (1H, br. s), 12. 14 (1H, br. s). MS (FAB) m/z: 454 (M+H) +.

[実施例41] (土) -c i  $s-N^1-$  [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]  $-N^2-$  [(5-メチル-4, 6-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 4-d] チアゾール-2-イル)カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

アルゴン雰囲気下、5ーメチルー4,6ージヒドロー5Hーピロロ[3,4ーd] チアゾール(155mg)をテトラヒドロフラン(7m1)に溶解してー78℃まで冷却し、tertープチルリチウム(1.54規定ペンタン溶液,0.792m1)を滴下した。この反応液を氷冷下1時間撹拌し、再びー78℃まで冷却して炭酸ガスを20分間吹き込んだ後、室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮し、粗製の5ーメチルー4,6ージヒドロー5Hーピロロ[3,4ーd] チアゾールー2ーカルボン酸リチウム塩を得た。これをN,Nージメチルホルムアミド(20m1)に溶解し、(±)ーcisーNー[(5ークロロインドールー2ーイル)カルボニル]ー1,2ーシクロへキサンジアミン塩酸塩(364mg)、1ーヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(150mg)及び1ー(3ージメチルアミノプロピル)ー3ーエチルカルボジイミド塩酸塩(426mg)を加えた。室温で一晩攪拌後、溶液を濃縮し反応混液にジクロロメタンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン=7:93)を用いて精製した。一規

定塩酸エタノール溶液および酢酸エチルを加えて析出する粉末を濾取し、標題化合物 (343mg) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 35-1. 53 (2H, m), 1. 6 4 (4H, br. s), 1. 82-2. 05 (2H, m), 3. 03 (3H, br. s), 4. 15-5. 00 (6H, m), 7. 15 (1H, d, J=1. 9 Hz), 7. 18 (1H, dd, J=8. 7, 1. 9Hz), 7. 42 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 71 (1H, d, J=1. 9Hz), 8. 11 (1H, d, J=7. 6Hz), 8. 46 (1H, d, J=7. 1Hz), 11. 8 5 (1H, br. s), 12. 26 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z : 458 (M+H)^{+}$ .

[実施例42] (1R, 2R)  $-N^1-$  [(5-クロロインドールー2-イル) カルボニル]  $-N^2-$  [(5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩

実施例 6 と同様にして、(1R, 2R) -N-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル] - 1, 2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩から標題化合物を得た。絶対構造は<math>X 線解析により決定した。

MS (ESI)  $m/z : 458 (M+H)^{+}$ .

 $[α]_{p}-181.59°(C=1.02, ジメチルスルホキシド).$ 

実施例 6 と同様の方法で、(±) - t r a n s - N - [ (5 - y + y - 4 + 5 , 6 , 7 - 7 + 9 + 1 +

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1. 65-1. 76 (4H, m), 2. 0 0-2. 03 (2H, m), 2. 91 (3H, s), 3. 13-3. 19 (2 H, br. s), 3. 47 (1H, br. s), 3. 68 (1H, br. s), 4. 30-4. 67 (4H, m), 7. 11 (1H, d, J=1. 5Hz), 7. 27 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 35 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 84 (1H, d, J=1. 5Hz), 8. 56 (1H, d, J=8. 5Hz), 8. 93 (1H, d, J=8. 8Hz), 11. 44 (1H, br. s), 11. 78 (1H, br. s). MS (ESI) m/z: 502 (M+H) +.

[実施例44] (±) - t r a n s - N<sup>1</sup>- [(5- クロロインドール- 2- イル) カルボニル] - N<sup>2</sup>- [(4, 5, 6, 7- テトラヒドロチアゾロ [5, 4- c] ピリジン- 2- イル) カルボニル] - 1, 2- シクロペンタンジアミン 塩酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 60-1. 82 (4H, m), 1. 9 1-2. 15 (2H, m), 3. 08 (2H, s), 3. 37-3. 49 (2 H, m), 4. 28-4. 56 (4H, m), 7. 13 (1H, s), 7. 15 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 40 (1H, d, J=8. 8Hz), 7.

69 (1H, s), 8. 61 (1H, d, J=8. 3Hz), 8. 88 (1H, d, J=8. 3Hz), 10. 05 (2H, br. s), 11. 82 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 444 (M+H) +

[実施例45] (土) - t r a n s - N<sup>1</sup>- [ (5- クロロインドール- 2- イル) カルボニル] - N<sup>2</sup>- [ (5- イソプロピル- 4, 5, 6, 7- テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン- 2- イル) カルボニル] - 1, 2- シクロペンタンジアミン 塩酸塩

(土) -trans-N $^1$ - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -N $^2$ - [(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1,2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩(30 mg) をジクロロメタン (20m1) に懸濁しトリエチルアミン (260 $\mu$ 1) を加え室温で15分攪拌した。反応液に酢酸(179 $\mu$ 1)、アセトン(920 $\mu$ 1)を加え室温で2分攪拌した。反応液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(796mg)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(10m1)を加え分液操作をおこなった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=100:3)により精製し、無色泡状物質を得た。これをジクロロメタンに溶解し1規定塩酸エタノール溶液(1m1)を加えた。溶液を減圧下濃縮し標題化合物(205mg)を淡黄色泡状物質として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.$  27-1. 39 (6H, m), 1. 5

8-1. 80 (4H, m), 1. 95-2. 10 (2H, m), 3. 00-3. 12 (1H, m), 3. 25-3. 45 (2H, m), 3. 59-3. 77 (2H, m), 4. 25-4. 39 (1H, m), 4. 40-4. 55 (2H, m), 4. 57-4. 65 (1H, m), 7. 10 (1H, s), 7. 14 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 38 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 68 (1H, s), 8. 56 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 90 (1H, d, J=8. 8Hz), 11. 39 (1H, br. s), 11. 76 (0. 5H, s), 11. 80 (0. 5H, s).

MS (FAB)  $m/z : 486 (M+H)^{+}$ .

[実施例46] (±) - t r a n s - N<sup>1</sup> - [ (5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] - N<sup>2</sup> - [ [5 - (2, 3, 5, 6 - テトラヒドロ- 4 H - ピリラン- 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン- 2 - イル] カルボニル] - 1, 2 - シクロペンタンジアミン 塩酸塩

$$0 \longrightarrow N \xrightarrow{S} N \xrightarrow{H} H N \xrightarrow{H} N \xrightarrow{H} H$$

実施例45におけるアセトンの代わりにテトラヒドロー4Hーピランー4ーオンを用いて、( $\pm$ ) - t r a n s -N $^1$  - [(5 - クロロインドールー2 - イル)カルボニル] -N $^2$  - [(4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c ] ピリジンー2 - イル)カルボニル ] - 1, 2 - シクロペンタンジアミン塩酸塩から標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 60-2. 20 (10H, m), 3. 08-3. 18 (1H, m), 3. 21-3. 70 (5H, m), 3. 72-3. 91 (1H, m), 3. 93-4. 04 (2H, m), 4. 27-4. 42 (1H, m), 4. 45-4. 60 (2H, m), 4. 62-4. 77 (1H,

m), 7. 12 (1H, s), 7. 15 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0H z), 7. 39 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 69 (1H, d, J=1. 7Hz), 8. 56 (1H, d, J=8. 3Hz), 8. 91 (1H, d, J=8. 3Hz), 11. 77 (1H, s), 11. 79 (1H, s). MS (FAB) m/z: 528 (M+H) +.

[実施例47] (±) - t r a n s - N<sup>1</sup>- [(5 - クロロインドールー2 - イル)カルボニル] - N<sup>2</sup>- [(5 - シクロプロピルー4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c ] ピリジン- 2 - イル)カルボニル]- 1, 2 - シクロペンタンジアミン 塩酸塩

(±) - t r a n s - N<sup>1</sup> - [ (5 - クロロインドールー2 - イル) カルボニル] - N<sup>2</sup> - [ (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c ] ピリジンー2 - イル) カルボニル] - 1, 2 - シクロペンタンジアミン 塩酸塩 (82.8 mg) のメタノール溶液 (30 m1) に酢酸 (0.1 m1)、モレキュラーシーブ4 A パウダー (1 g)、 [ (1 - エトキシシクロプロピル) オキシ] トリメチルシラン (0.1 7 3 m1)、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム (43.2 mg) を加え、18時間30分間加熱還流した。放冷後、反応液を ろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残さを酢酸エチルに溶かし、2規定水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン=3:97)により精製し淡黄色アモルファス(52 mg)を得た。これにエタノールと塩酸の混液を加え、メタノールージクロロメタンを用いて固化させ、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0. 86 (2H, d, J=6.8Hz), 1. 16-1. 23 (3H, m), 1. 62-1. 76 (4H, m), 2. 01 -2. 04 (2H, m), 3. 00 (1H, br), 3. 19 (2H, br), 3. 68 (2H, br), 4. 30-4. 34 (1H, m), 4. 47-4. 5 1 (1H, m), 4. 64 (1H, br), 7. 10 (1H, d, J=1. 4H z), 7. 14 (1H, dd, J=8. 7, 2. 1Hz), 7. 39 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 67 (1H, d, J=1. 9Hz), 8. 53 (1 H, d, J=8. 3Hz), 8. 89 (1H, d, J=8. 5Hz), 11. 7 4 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 484 (M+H) +.

[実施例48] (±) - t r a n s - N<sup>1</sup> - [(5 - クロロインドールー2 - イル) カルボニル] - N<sup>2</sup> - [[5 - (1 - メチルシクロプロピル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ[5, 4 - c] ピリジンー2 - イル] カルボニル] - 1, 2 - シクロペンタンジアミン 塩酸塩

6 (1H, d, J=8.8Hz), 7.39 (1H, d, J=8.8Hz), 7.69 (1H, s), 8.53 (1H, d, J=8.6Hz), 8.85-8.95 (1H, m), 10.60-10.90 (1H, br), 11.73 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 498 (M+H) +

[実施例49] (±) - t r a n s - N<sup>1</sup>- [[5- (t e r t - ブチル) - 4, 6- ジヒドロ- 5 H- ピロロ[3, 4- d] チアゾール- 2- イル] カルボニル] - N<sup>2</sup>- [(5- クロロインドール- 2- イル) カルボニル] - 1, 2- シクロペンタンジアミン 塩酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 40 (9H, s), 1. 60-1. 8 0 (4H, m), 1. 95-2. 10 (2H, m), 4. 25-4. 40 (1 H, m), 4. 40-4. 55 (2H, m), 4. 60-4. 85 (3H, m), 7. 11 (1H, s), 7. 16 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 3 9 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 69 (1H, s), 8. 54 (1H, d, J=8. 5Hz), 8. 95-9. 05 (1H, m), 11. 70-11. 80 (1H, m), 12. 45-12. 65 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 486 (M+H) +.

[実施例50] (±) - trans-N¹-[[5-(tert-プチル)-

4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル $]-N^2-$  [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]-1, 2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩

$$\begin{array}{c|c}
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & &$$

5 (4H, m), 1. 95-2. 10 (2H, m), 3. 05-3. 40 (3 H, m), 3. 85-3. 95 (1H, m), 4. 25-4. 40 (1H, m), 4. 40-4. 55 (2H, m), 4. 70-4. 85 (1H, m), 7. 11 (1H, s), 7. 16 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 39 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 70 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 50-8. 58 (1H, m), 8. 92 (1H, d, J=8. 5Hz), 10. 78 (1H, br. s), 11. 73-11. 79 (1H, m). MS (FAB) m/z:500 (M+H) +.

[実施例 5 1] ( $\pm$ ) - t r a n s - N<sup>1</sup> - [ (5 - 0 - 0 - 1

$$\begin{array}{c} & & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & &$$

実施例2と同様の方法で、( $\pm$ )ーtrans-N-[(5-クロロインド ールー2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩  $(393 \, \text{mg}) \, 25 - [2 - (tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) - (393 \, \text{mg}) \, 25 - [2 - (tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) - (393 \, \text{mg}) \, 25 - [2 - (tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) - (19 \, \text{mg}) \, 25 - [2 - (tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) - (19 \, \text{mg}) \, 25 - [2 - (tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) - (19 \, \text{mg}) \, 25 - [2 - (tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) - (19 \, \text{mg}) \, 25 - [2 - (tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) - (19 \, \text{mg}) \, 25 - [2 - (tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) - (19 \, \text{mg}) \, 25 - [2 - (tert-Ծチルジフェニルシリルオキシ) - (19 \, \text{mg}) \, 25 - [2 - (tert-Ծチルジフェニルシリルオキシ) - (19 \, \text{mg}) \, 25 - [2 - (tert-Ծチルジフェニルシリルオキシ) - (19 \, \text{mg}) \, 25 - [2 - (tert-Ծチルジフェニルシリルオキシ) - (19 \, \text{mg}) \, 25 - [2 - (tert-Ծチルジフェニルシリルオキシ) - (19 \, \text{mg}) \, 25 - [2 - (tert-Ծチルジフェニルシリルオキシ) - (19 \, \text{mg}) \, 25 - [2 - (tert-Ծチルジフェニルシリルオキシ) - (19 \, \text{mg}) \, 25 - [2 - (tert-Ծチルジフェニルシリルオキシ) - (19 \, \text{mg}) \, 25 - [2 - (tert-Ծチルジフェニルシリルオキシ) - (19 \, \text{mg}) \, 25 - [2 - (tert-Ծチルジフェニルシリルオキシ) - (19 \, \text{mg}) \, 25 - [2 - (tert-Ծチルジフェニルシリルオキシ) - (19 \, \text{mg}) \, 25 - [2 - (tert-Ծチルジフェニルシリルオキシ) - (19 \, \text{mg}) \, 25 - [2 - (tert-Ծチルシリルオキシ) - (19 \, \text{mg}) \, 25 - [2 - (tert-Ծチルジフェニルシリルオキシ) - (19 \, \text{mg}) \, 25 - [2 - (tert-Ծチルジフェニルシリルオキシ) - (19 \, \text{mg}) \, 25 - [2 - (tert-Ծদルズ$ 1. 1-ジメチルエチル] -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩(812mg) との反応で得た  $(\pm)$  - trans-N<sup>1</sup>- [[5-[2-(tert-ブチルジフェニルシリ ルオキシ) -1, 1-ジメチルエチル] -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾ D[5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル]  $-N^2-[(5-2)$ ンドールー2ーイル)カルボニル]ー1,2ーシクロペンタンジアミン(757 mg) にテトラブチルアンモニウムフルオライドの1M-テトラヒドロフラン溶 液(5.0m1)を加えて、室温で終夜撹拌した。反応液にジクロロメタンおよ び飽和食塩水を加えて、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶 媒を留去し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタ ン=1:19)で精製し、黄色粉末を得た。これをジクロロメタンに溶解し、1 規定塩酸-エタノールおよび酢酸エチルを加えて濃縮したのち、酢酸エチルを加 えて固化し、標題化合物(328mg)を無色粉末として得た。  $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.30$  (3H, s), 1.39 (3H, s), 1. 55-1. 80 (4H, m), 1. 95-2. 10 (2H, m), 3. 05-3.95 (6H, m), 4. 75-4.25 (4H, m), 5. 80 (1H, br. s), 7. 10 (1H, s), 7. 16 (1H, d, J=8.6)Hz), 7. 39 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 69 (1H, s), 8.

52 (1H, d, J=8.3Hz), 8.90 (1H, d, J=8.3Hz),

9. 92 (1H, br. s), 11. 72 (1H, br. s).
MS (FAB) m/z: 516 (M+H) +.

[実施例52] (±) - t r a n s - N<sup>1</sup>- [(5- クロロインドール- 2- イル) カルボニル] - N<sup>2</sup>- [(5- エチル- 4, 5, 6, 7- テトラヒドロチア ゾロ [5, 4- c] ピリジン- 2- イル) カルボニル] - 1, 2- シクロペンタンジアミン 塩酸塩

(±) - t r a n s - N<sup>1</sup> - [ (5 - クロロインドールー2 - イル) カルボニル] - N<sup>2</sup> - [ (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジンー2 - イル) カルボニル] - 1, 2 - シクロペンタンジアミン 塩酸塩(500mg) をN, N- ジメチルホルムアミド(10m1)に溶解し、トリエチルアミン(576 $\mu$ 1)、よう化エチル(329 $\mu$ 1)を加えたのち、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに水を加え不溶物をろ取した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=100:3)により精製し、淡褐色泡状物質を得た。これを1規定塩酸(2m1)に懸濁し、溶液を減圧下濃縮し標題化合物(180mg)を淡黄色泡状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 32 (3H, t, J=7. 1Hz), 1. 60-1. 80 (4H, m), 1. 96-2. 10 (2H, m), 3. 20 -3. 39 (5H, m), 3. 70-3. 80 (1H, m), 4. 26-4. 5 8 (3H, m), 4. 68-4. 79 (1H, m), 7. 11 (1H, s), 7. 15 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 39 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 69 (1H, d, J=1. 5Hz), 8. 55 (1H, d,

J=8.5Hz), 8. 92 (1H, d, J=8.5Hz), 11. 38 (1 H, br. s), 11. 70-11. 80 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z : 472 (M+H)^{+}$ .

[実施例 5 3] (±) - t r a n s - N<sup>1</sup> - [(5 - 0 - 0 - 1 - 1 - N<sup>2</sup> - [[5 - (2 - 3 + 4 + 5 + 4 + 5 + 6 + 7 - 1 - - 1 -

実施例 5 2 と同様の方法により、(±) - t r a n s - N  $^{1}$  - [ (5 - 0 - 1 -

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1. 58-1. 80 (4H, m), 1. 9 6-2. 09 (2H, m), 3. 05-3. 28 (2H, m), 3. 31 (3 H, s), 3. 41-3. 57 (3H, m), 3. 70-3. 85 (3H, m), 4. 26-4. 38 (1H, m), 4. 40-4. 57 (2H, m), 4. 66-4. 80 (1H, m), 7. 10 (1H, s), 7. 15 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 38 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 69 (1H, s), 8. 56 (1H, d, J=8. 3Hz), 8. 93 (1H, d, J=8. 3Hz), 11. 20 (1H, br. s), 11. 77 (1H, s). MS (FAB) m/z: 502 (M+H) +.

[実施例 54] (±)  $-trans-N^1-$  [[5-(tert-プトキシカル

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 47 (9H, s), 1. 60-1. 95 (4H, m), 2. 19-2. 28 (1H, m), 2. 45-2. 55 (1H, m), 2. 87-3. 07 (4H, m), 3. 36 (2H, s), 3. 88 (1H, d, J=15. 4Hz), 3. 97 (1H, d, J=15. 4Hz), 4. 09-4. 18 (1H, m), 4. 38-4. 49 (1H, m), 6. 90 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 18 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 31 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 49 (1H, d, J=7. 8Hz), 7. 61 (1H, s), 7. 71 (1H, d, J=5. 6Hz), 9. 57 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 558 (M+H) +

実施例54で得た化合物を(170mg)をジクロロメタン(1ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸(5ml)を加え室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し残さにジエチルエーテルを加え析出した沈殿をろ取し、標題化合物(127mg)を無色泡状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 65-1. 80 (4H, m), 2. 0 0-2. 12 (2H, m), 3. 02-3. 10 (2H, m), 3. 40-3. 55 (2H, m), 3. 98-4. 08 (2H, m), 4. 30-4. 59 (4 H, m), 7. 10 (1H, s), 7. 17 (1H, dd, J=8. 6, 2. 0 Hz), 7. 39 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 69 (1H, s), 8. 53 (1H, d, J=8. 6Hz), 8. 99 (1H, d, J=9. 0Hz), 11. 73 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 502 (M+H)^{+}$ .

(1R\*, 2R\*) -N-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニ

ル] - 4 - メトキシカルボニルー1, 2 - シクロペンタンジアミン(立体異性体の混合物) (3.42g)をN, N - ジメチルホルムアミド(20ml)に溶解し、5 - メチルー4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ[5, 4 - c]ピリジンー2 - カルボン酸 リチウム塩(3.12g)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(689mg)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド 塩酸塩(4.89g)を加え室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とジクロロメタンを加え分液し、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=97:3→19:1)により精製し、立体異性体A(585mg)および立体異性体B(1.31g)をそれぞれ得た。それぞれの立体異性体をメタノールに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液を加え、溶媒を減圧下留去したのち、残さに酢酸エチルを加えて生じた沈殿をろ取し、標題化合物の立体異性体A(573mg)および立体異性体B(1.26g)をそれぞれ淡黄色固体として得た。

#### 立体異性体Aの塩酸塩:

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 91-2. 02 (2H, m), 2. 2 3-2. 27 (2H, m), 2. 90 (3H, s), 3. 06-3. 14 (3 H, m), 3. 46-3. 64 (5H, m), 4. 38-4. 64 (4H, m), 7. 10 (1H, d, J=1. 5Hz), 7. 16 (1H, dd, J=8. 7, 2. 0Hz), 7. 39 (1H, d, J=8, 7Hz), 7. 70 (1 H, d, J=2. 0Hz), 8. 64 (1H, d, J=8. 3Hz), 9. 02 (1H, d, J=8. 6Hz), 11. 41 (1H, br. s), 11. 79 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z : 516 (M+H)^{+}$ .

### 立体異性体Bの塩酸塩:

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 91-2. 02 (2H, m), 2. 1 9-2. 33 (2H, m), 2. 90 (3H, s), 3. 05-3. 17 (3 H, m), 3. 46-3. 68 (5H, m), 4. 39-4. 64 (4H, m), 7. 11 (1H, d, J=1. 5Hz), 7. 15 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 38 (1H, d, J=8, 8Hz), 7. 70 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 63 (1H, d, J=8. 6Hz), 9. 01 (1H, d, J=8. 8Hz), 11. 42 (1H, br. s), 11. 78 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z : 516 (M+H)^{+}$ .

[実施例 5 7]  $(1 R^*, 2 R^*) - 4 - カルボキシ-N^1 - [(5 - クロロインドールー2 - イル) カルボニル] - N^2 - [(5 - メチルー4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン-2 - イル) カルボニル] - 1, 2 - シクロペンタンジアミン (立体異性体B)$ 

実施例 5 6 で得た立体異性体 B (900 mg) をメタノール(10 m1)と水(3 m1)に溶解し、水酸化リチウム(84 mg)を加え室温で 3 時間攪拌した。反応液を中性に調節し、溶媒を減圧下に濃縮したのち、残さに水を加えて不溶物をろ取し、粗製の標題化合物(1.03g)を淡黄色固体として得た。  $^1$ H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ :1.86-1.99(2 H, m),2.20-2.30(2 H, m),2.38(3 H, s),2.76(2 H, br.s),2.84(2 H, br.s),2.95-3.03(1 H, m),3.66(2 H, br.s),4.37-4.42(1 H, m),4.56-4.60(1 H, m),7.11(1 H, s),7.16(1 H, d,J=8.5 H

z), 7. 40 (1H, d, J=8, 5Hz), 7. 70 (1H, s), 8. 5 8 (1H, d, J=8. 1Hz), 8. 81 (1H, d, J=8. 3Hz), 1 1. 73 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z : 502 (M+H)^{+}$ .

実施例 5 7で得た立体異性体B(1 9 5 mg)をN,Nージメチルホルムアミド(5 m 1)に溶解し、1 ーヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物(2 6 mg)、1 ー(3 ージメチルアミノプロピル)ー3 ーエチルカルボジイミド 塩酸塩(1 4 9 mg)、メチルアミン 塩酸塩(5 2 mg)、トリエチルアミン(1 0 7  $\mu$  1)を加え室温で 2 4 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させたのち、溶媒を減圧下留去し、シリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=9 :1)で精製した。得られた淡黄色固体をメタノールに溶解し、1 規定塩酸エタノール(2 7 6  $\mu$  1)を加え溶媒を減圧下に濃縮し、酢酸エチルを加えて生じた沈殿をろ取し、標題化合物(1 4 0 mg)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 83-1. 91 (2H, m), 2. 0 9-2. 19 (2H, m), 2. 59, 2. 60 (3H, each s), 2. 82-2. 90 (4H, m), 3. 15 (2H, br. s), 3. 44-3. 6

7 (2H, br. s), 4. 34-4. 63 (4H, m), 7. 12 (1H, d, J=1. 2Hz), 7. 16 (1H, dd, J=8. 8, 2. 1Hz), 7. 39 (1H, d, J=8, 8Hz), 7. 69 (1H, d, J=2. 1Hz), 7. 88, 7. 89 (1H, each s), 8. 81 (1H, d, J=8. 6Hz), 8. 97 (1H, d, J=8. 6Hz), 11. 37 (1H, br. s), 11. 76 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 515 (M+H) +

[実施例 5 9]  $(1 R*, 2 R*) - N^1 - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - 4 - (N, N-ジメチルカルバモイル) - N^2 - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 1, 2 - シクロペンタンジアミン 塩酸塩(立体異性体B)$ 

実施例58と同様の方法で、実施例57で得た立体異性体Bから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 84-1. 95 (2H, m), 2. 1 2-2. 22 (2H, m), 2. 85 (3H, s), 2. 88 (3H, s), 3. 01 (3H, s), 3. 05-3. 10 (1H, m), 3. 15 (2H, b r. s), 3. 29-3. 53 (2H, m), 4. 34-4. 63 (4H, m), 7. 11 (1H, s), 7. 15 (1H, dd, J=8. 7, 1. 7H z), 7. 38 (1H, d, J=8, 7Hz), 7. 69 (1H, d, J=1. 7Hz), 8. 64 (1H, d, J=8. 6Hz), 8. 97 (1H, d, J=8. 8Hz), 11. 39 (1H, br. s), 11. 76 (1H, s).

WO 01/74774 PCT/JP01/02945 ·

MS (ESI) m/z : 529 (M+H) +

[実施例60]  $(1R^*, 2R^*)$  -4-メトキシ-N $^1-$ [(5-クロロインドールー2-イル)カルボニル)] -N $^2-$ [(5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5.4-c] ピリジルー2-イル)カルボニル] -1, 2 -シクロペンタンジアミン 塩酸塩(立体異性体Aおよび立体異性体B)

- 1) (1 R\*, 2 R\*) 4 メトキシ- 1, 2 シクロペンタンジアミン 塩酸塩 (4 7 0 mg) をN, N ジメチルホルムアミド (5 m 1) に懸濁し、トリエチルアミン (0.966 m 1) および5 クロロインドールー 2 カルボン酸 p ニトロフェニルエステル (8 0 5 mg) を加えて室温で4日間撹拌した。溶媒を減圧下に留去し、ジクロロメタンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液したのち、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール:ジクロロメタン=1:9) で精製して (1 R\*, 2 R\*) 4 メトキシー N¹- [(5 クロロインドールー2 イル) カルボニル)] 1, 2 シクロペンタンジアミン (4位の立体異性体の混合物) (268 mg) を黄色粉末として得た。
- 2) 上記の生成物(268mg)から、実施例2と同様の方法にて、標題化合物の立体異性体AとBの混合物を合成し、実施例56と同様にシリカゲルクロマトグラフィーで分離後、塩酸塩とし、標題化合物の立体異性体A(75mg)および立体異性体B(70mg)を得た。

#### 立体異性体A:

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.70-2.15$  (4H, m), 2.9 0 (3H, s), 3.00-3.90 (8H, m), 4.10-4.80 (4 PCT/JP01/02945

H, m), 7. 08 (1H, s), 7. 16 (1H, d, J=8.8Hz),
7. 38 (1H, d, J=8.8Hz), 7. 69 (1H, s), 8. 56 (1
H, d, J=8.8Hz), 8. 88 (1H, d, J=8.3Hz), 10. 9
6 (1H, br. s), 11. 75 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z:488 (M+H)^{+}$ .

# 立体異性体B:

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.60-2.10$  (4H, m), 2.8 9 (3H, s), 3.00-3.70 (7H, m), 3.70-3.90 (1H, m), 4.20-4.80 (4H, m), 7.05-7.20 (2H, m), 7.38 (1H, d, J=8.8Hz), 7.68 (1H, s), 8.5 9 (1H, d, J=8.3Hz), 8.90 (1H, d, J=8.5Hz), 11.26 (1H, br. s), 11.74 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z:488 (M+H)^{+}$ .

実施例 5 6 と同様の方法で、(1 R\*, 2 R\*, 4 R\*) および(1 R\*, 2 R \*, 4 S\*) -4 - ベンジルオキシー $N^1$  - [(5 - 0 -

## 立体異性体A:

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 75-1. 95 (2H, m), 2. 50 (3H, s), 2. 60-2. 70 (1H, m), 2. 70-2. 90 (5H, m), 3. 65 (1H, d, J=15. 4Hz), 3. 74 (1H, d, J=15. 6Hz), 4. 10-4. 20 (1H, m), 4. 30-4. 45 (2H, m), 4. 47 (1H, d, J=11. 7Hz), 4. 58 (1H, d, J=12. 0Hz), 6. 88 (1H, d, J=2. 2Hz), 7. 20 (1H, d. d, J=8. 6 and 2. 0Hz), 7. 30-7. 40 (6H, m), 7. 50 (1H, d, J=5. 4Hz), 7. 58 (1H, d, J=7. 3Hz), 7. 63 (1H, d, J=2. 0Hz), 9. 19 (1H, br. s). MS (FAB) m/z: 564 (M+H) +.

## 立体異性体B:

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 80-2. 00 (2H, m), 2. 45-2. 55 (1H, m), 2. 49 (3H, s), 2. 70-2. 90 (5H, m), 3. 65 (1H, d, J=15. 8Hz), 3. 72 (1H, d, J=15. 2Hz), 4. 15-4. 30 (2H, m), 4. 48 (1H, d, J=11. 3Hz), 4. 52 (1H, d, J=11. 5Hz), 4. 55-4. 70 (1H, m), 6. 68 (1H, d, J=1. 7Hz), 7. 18 (1H, d. d, J=8. 7 and 2. 0Hz), 7. 20-7. 35 (6H, m), 7. 42 (1H, d, J=7. 8Hz), 7. 56 (1H, d, J=1. 7Hz), 7. 60 (1H, d, J=6. 4Hz), 9. 31 (1H, br. s). MS (FAB) m/z: 564 (M+H) +.

WO 01/74774

ジクロロメタン(100m1)にジメチルスルフィド(8m1)ならびに無水塩化アルミニウム(2.0g)を溶解し、実施例61で得た立体異性体B(1.20g)を加え、室温で8.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに希塩酸を加えて酸性にした。この溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性にしてジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=9:1)で精製し、黄色粉末(0.93g)を得た。この粉末(100mg)に1規定塩酸エタノール溶液を加えて溶解したのち、減圧下濃縮し、標題化合物(84mg)を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1. 55-1. 70 (1H, m), 1. 8 5-1. 95 (2H, m), 2. 25-2. 35 (1H, m), 2. 93 (3 H, s), 3. 00-3. 20 (2H, m), 3. 35-3. 70 (2H, m), 4. 15-4. 25 (1H, m), 4. 30-4. 75 (3H, m), 7. 13 (1H, d, J=2. 2Hz), 7. 15 (1H, d. d, J=8. 8 and 2. 2Hz), 7. 38 (1H, d, J=9. 3Hz), 7. 67 (1H, s), 8. 57 (1H, d, J=8. 1Hz), 8. 88 (1H, d, J=8. 3Hz), 10. 79 (1H, br. s), 11. 72 (1H, s). MS (FAB) m/z: 474 (M+H) +.

実施例 62で得た立体異性体  $B(208\,\mathrm{mg})$  をピリジン( $3\,\mathrm{m}\,1$ )に溶解 し、アセチルクロライド( $35.5\,\mu\,1$ )を室温で加え、3.5時間攪拌した。 反応液を減圧下に濃縮し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にしてジクロロメタンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残さをジクロロメタン: $\Lambda$ キサン=1:1で粉末化し、標題化合物( $180\,\mathrm{mg}$ )を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 70-1. 85 (1H, m), 2. 00-2. 15 (1H, m), 2. 06 (3H, s), 2. 20-2. 35 (1H, m), 2. 50 (3H, s), 2. 70-3. 10 (5H, m), 3. 66 (1H, d, J=15. 1Hz), 3. 73 (1H, d, J=15. 4Hz), 4. 05-4. 20 (1H, m), 4. 60-4. 75 (1H, m), 5. 15-5. 30 (1H, m), 6. 90 (1H, d, J=1. 2Hz), 7. 21 (1H, d. d, J=8. 8 and 2. 0Hz), 7. 31 (1H, d, J=8. 5Hz), 7. 48 (1H, d, J=7. 8Hz), 7. 63 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 67 (1H, d, J=5. 4Hz), 9. 30 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z : 516 (M+H)^{+}$ .

[実施例 6 4]  $(1 R^*, 2 R^*) - N^1 - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - 4 - ヒドロキシメチル-<math>N^2 - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 1, 2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩(立体異性体A)$ 

1)  $(1R^*, 2R^*) - 4 - ペンジルオキシメチル-N^1 - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - 1, 2 - シクロペンタンジアミン (794 mg)をN、N-ジメチルホルムアミド (150ml) に溶解し、5-メチルー4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジンー2-カルボン酸 リチウム塩 <math>(694mg)$ 、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 <math>(61mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル) - 3-エチルカルボジイミド塩酸塩 <math>(1.15g)を加え室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに水を加え、ジクロロメタンで抽出して有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さを分取用薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン: アセトン=2:1)で精製し、 $(1R^*, 2R^*) - 4 - ペンジルオキシメチル-N^1-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル] - N^2-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル] - 1,2-シクロペンタンジアミンの立体異性体A <math>(378mg)$ および立体異性体B (354mg)を得た。

# 立体異性体A:

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 50-1. 53 (1H, m), 1. 76-1. 84 (1H, m), 2. 31-2. 40 (2H, m), 2. 49 (3H, s), 2. 51-2. 59 (1H, m), 2. 72-2. 93 (4H, m), 3. 38-3. 50 (2H, m), 3. 66 (1H, d, J=15. 4Hz), 3. 73 (1H, d, J=15. 4Hz), 4. 10-4. 19 (1H, m), 4. 38-4. 47 (1H, m), 4. 55 (2H, s), 6. 88 (1H, s), 7. 20 (1H, dd, J=8. 8, 1. 5Hz), 7. 25-7. 37

(6H, m), 7. 55 (1H, d, J=6.3Hz), 7. 64 (1H, s), 9. 16 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 578 (M+H) +.

#### 立体異性体B:

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.40-1.51$  (1H, m), 1.83-

- 1. 92 (1H, m), 2. 10-2. 18 (1H, m), 2. 49 (3H,
- s), 2.51-2.68(2H, m), 2.73-2.94(4H, m),
- 3. 39-3. 49 (2H, m), 3. 63 (1H, d, J=15. 4Hz),
- 3. 72 (1H, d, J=15. 4Hz), 4. 14-4. 23 (1H, m),
- 4. 41-4. 50 (2H, m), 4. 54 (2H, s), 6. 72 (1H,
- d, J=1.7Hz), 7.17 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz),
- 7. 27-7. 42 (6H, m), 7. 57 (1H, d, J=1. 7Hz),
- 7. 66 (1H, d, J=6. 1Hz), 9. 41 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 578 (M+H)^{+}$ .

- 2) 実施例62と同様の方法により、上記の立体異性体Aのベンジル基を除去し、標題化合物(269mg)を得た。
- $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.41-1.52$  (1H, m), 1.6
- 9-1.90(2H, m), 2.03-2.30(2H, m), 2.90(3
- H, s), 3. 09-3. 19(2H, m), 3. 40-3. 73(5H, m)
- m), 4. 40-4. 74 (4H, m), 7. 11 (1H, s), 7. 15 (1
- H, dd, J = 8.6, 2.0Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.6H
- z), 7. 69 (1H, J=1. 7Hz), 8. 52 (1H, J=8. 6H
- z), 8. 88 (1H, J=8.6Hz), 11. 07 (1H, br. s), 1
- MS (FAB) m/z:488 (M+H) +.

1. 74 (1H, s).

[実施例65] (1R\*, 2R\*) -N¹-[(5-クロロインドール-2-イ

WO 01/74774

ル)カルボニル]-4-ヒドロキシメチル-N $^2-$ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩(立体異性体B)

実施例64の1)で得た立体異性体Bから、実施例64の2)と同様にして、 標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 35-1. 40 (1H, m), 1. 7. 8-1. 90 (2H, m), 2. 01-2. 11 (1H, m), 2. 19-2. 30 (1H, m), 2. 91 (3H, s), 3. 10-3. 77 (7H, m), 4. 27-4. 78 (4H, m), 7. 09 (1H, s), 7. 15 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 38 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 69 (1H, s), 8. 52 (1H, d, J=8. 3Hz), 8. 90 (1H, d, J=8. 3Hz), 10. 97 (1H, br. s), 11. 73 (1H, s). MS (FAB) m/z: 488 (M+H) +.

[実施例66] (1R\*, 2R\*) -N¹- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4-ヒドロキシメチル-N²- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロペンタンジアミン(立体異性体A) の光学活性体の分離 実施例64で得た立体異性体A(200mg)をCHIRALPAK AD(ダイセル化学)を用いたHPLC(ヘキサン:イソプロピルアルコール:ジエチルアミン=80:20:0.5;流速:12m1/分)により光学活性体を分離し、45分に流出した光学活性体A1と62分に流出した光学活性体A2を得た。それぞれの光学活性体に1規定塩酸(1m1)を加え懸濁したのち、懸濁液

を減圧下濃縮し、光学活性体A1の塩酸塩(92mg)および光学活性体A2の 塩酸塩(74mg)を淡褐色泡状物質として得た。

# 光学活性体A1の塩酸塩:

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 41-1. 52 (1H, m), 1. 6 9-1. 90 (2H, m), 2. 03-2. 30 (2H, m), 2. 90 (3 H, s), 3. 09-3. 19 (2H, m), 3. 40-3. 73 (5H, m), 4. 40-4. 74 (4H, m), 7. 11 (1H, s), 7. 15 (1 H, dd, J=8. 6, 2. 0Hz), 7. 38 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 69 (1H, J=1. 7Hz), 8. 52 (1H, J=8. 6Hz), 8. 88 (1H, J=8. 6Hz), 11. 07 (1H, br. s), 11. 74 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 488 (M+H)^{+}$ .

## 光学活性体A2の塩酸塩:

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 41-1. 52 (1H, m), 1. 6 9-1. 90 (2H, m), 2. 03-2. 30 (2H, m), 2. 90 (3 H, s), 3. 09-3. 19 (2H, m), 3. 40-3. 73 (5H, m), 4. 40-4. 74 (4H, m), 7. 11 (1H, s), 7. 15 (1 H, dd, J=8. 6, 2. 0Hz), 7. 38 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 69 (1H, J=1. 7Hz), 8. 52 (1H, J=8. 6Hz), 8. 88 (1H, J=8. 6Hz), 11. 07 (1H, br. s), 11. 74 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z:488(M+H)^{+}$ .

[実施例 6 7] (1 R\*, 2 R\*)  $-N^1-$  [(5 - クロロインドールー2 - イル)カルボニル] -4- ヒドロキシメチル $-N^2-$  [(5 - イソプロピル-4,5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン-2 - イル)カルボニル] -1, 2 - シクロペンタンジアミン 塩酸塩(立体異性体A)

# 立体異性体A:

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 12 (6H, d, J=6. 4Hz), 1. 53-1. 63 (1H, m), 1. 75-1. 85 (1H, m), 2. 29-2. 39 (2H, m), 2. 47-2. 58 (1H, m), 2. 78-3. 02 (5H, m), 3. 37-3. 49 (2H, m), 3. 76 (1H, d, J=15. 1Hz), 3. 83 (1H, d, J=15. 1Hz), 4. 15-4. 23 (1H, m), 4. 40-4. 50 (1H, m), 4. 54 (2H, s), 6. 88 (1H, d, J=1. 7Hz), 7. 16 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 27-7. 38 (6H, m), 7. 58 (1H, d, J=7. 3Hz), 7. 60 (1H, s), 7. 64 (1H, d, J=5. 6Hz), 9. 56 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 606 (M+H) +.

# 立体異性体B:

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.$  12 (1H, d, J=6. 6Hz), 1.

PCT/JP01/02945 WO 01/74774

42-1.52 (1H, m), 1.82-1.92 (1H, m), 2.10-2. 20 (1H, m), 2. 48-2. 68 (2H, m), 2. 80-3. 02 (5H, m), 3. 40-3. 49 (2H, m), 3. 77 (1H, d, J=1)5. 5Hz), 3. 83 (1H, d, J=15. 5Hz), 4. 15-4. 25 (1H, m), 4. 42-4. 52 (1H, m), 4. 53 (1H, d, J=1. 0Hz), 6. 74 (1H, d, J=1. 5Hz), 7. 17 (1H, d d, J=8.8, 2.0Hz), 7.27-7.37 (6H, m), 7.41 (1H, d, J=7.8Hz), 7.57(1H, d, J=2.0Hz), 7.68 (1H, d, J=6.1Hz), 9.51 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 606 (M+H)^{+}$ .

2) 実施例64の2) と同様の方法により、上記の立体異性体Aから標題化合物 を得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.30-1.40$  (6H, m), 1.4 3-1.53 (1H, m), 1.71-1.91 (2H, m), 2.09-2. 16 (1H, m), 2.19-2.31 (1H, m), 3.04-3.15 (1)H, m), 3.34-3.77(7H, m), 4.30-4.67(4H, m)m), 7. 12 (1H, s), 7. 16 (1H, d, J=8.8Hz), 7. 40 (1H, d, J=8.8Hz), 7.69 (1H, s), 8.56 (1H,d, J=8.3Hz), 8.85 (1H, d, J=8.3Hz), 11.42 (1H, br. s), 11. 77 (0. 5H, s), 11. 80 (0. 5H, s).

MS (FAB)  $m/z : 516 (M+H)^{+}$ .

[実施例68] (1R\*, 2R\*) -N¹-[(5-クロロインドール-2-イ ル) カルボニル]  $-4-ヒドロキシメチル-N^2-[(5-イソプロピル-4,$ [5, 6, 7ーテトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボ ニル]-1, 2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩(立体異性体B)

実施例67の2)と同様にして、実施例67の1)で得た立体異性体Bから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 30-1. 39 (6H, m), 1. 4 0-1. 54 (1H, m), 1. 75-1. 90 (2H, m), 2. 02-2. 11 (1H, m), 2. 18-2. 30 (1H, m), 3. 05-3. 15 (1 H, m), 3. 30-3. 55 (5H, m), 3. 60-3. 79 (2H, m), 4. 29-4. 38 (1H, m), 4. 41-4. 67 (3H, m), 7. 10 (1H, s), 7. 15 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 39 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 69 (1H, s), 8. 54 (1H, d, J=8. 5Hz), 8. 87 (1H, d, J=8. 5Hz), 11. 29 (1H, b), 11. 75 (0. 5H, s), 11. 78 (0. 5H, s). MS (FAB) m/z: 516 (M+H) +.

1) 実施例2と同様の方法で、(1R\*, 2R\*) -4-ベンジルオキシメチル

#### 立体異性体A:

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>) δ: 1. 05 (9H, s), 1. 168, 1. 17 1 (6H, each s), 1. 53-1. 61 (1H, m), 1. 76-1. 88 (1H, m), 2. 30-2. 37 (2H, m), 2. 78-2. 79 (2 H, m), 2. 87-2. 90 (1H, m), 2. 96-3. 00 (1H, m), 3. 37-3. 47 (2H, m), 3. 58 (2H, s), 3. 96 (1 H, q, J=13. 1Hz), 4. 41-4. 45 (1H, m), 4. 51-4. 57 (2H, m), 6. 88 (1H, d, J=1. 5Hz), 7. 17 (1 H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 23-7. 43 (12H, m), 7. 52 (1H, d, J=7. 6Hz), 9. 37 (1H, br. s).

## 立体異性体B:

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 05 (9H, s), 1. 17 (6H, s), 1. 43-1. 47 (1H, m), 1. 85-1. 88 (1H, m), 2. 09-2. 14 (1H, m), 2. 58-2. 63 (1H, m), 2. 78-2. 79 (2H, m), 2. 86-2. 90 (1H, m), 2. 96-3. 0 (1H, m), 3. 38-3. 46 (2H, m), 3. 59 (2H, s), 3. 95 (1H, q, J=13. 3Hz), 4. 15-4. 20 (1H, m),

WO 01/74774

4. 45-4. 56 (3H, m), 6. 74 (1H, d, J=2. 0Hz),
7. 16 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 27-7. 43 (12H, m), 7. 57 (1H, d, J=2. 0Hz), 9. 48 (1H, br.s).

2) 上記の立体異性体A (288mg) をジクロロメタン (20m1) に懸濁し ジメチルスルフィド (1. 15ml)、無水塩化アルミニウム (350mg) を 加え室温で1時間攪拌した。反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(10 m1) を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し た。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムク ロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=9:1)で精製し、  $(1R*, 2R*) - N^1 - [[5 - [2 - (tert-ブチルジフェニルシリル$ オキシ) -1, 1-ジメチルエチル] -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル]  $-N^2$ -[(5-クロロイン ドールー2ーイル)カルボニル]ー4ーヒドロキシメチルー1,2ーシクロペン タンジアミン(立体異性体A)(184mg)を淡黄色固体として得た。  $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.04$  (9H, s), 1.15 (6H, s), 1. 54-1. 62 (1H, m), 1. 73-1. 81 (1H, m), 1. 99-2. 25 (2H, m), 2. 34-2. 38 (2H, m), 2. 67 -2.85 (3H, m), 2.92-2.97 (1H, m), 3.48-3.6 2 (4H, m), 3.93 (1H, q, J=15.6Hz), 4.20-4.2 8 (1H, m), 4.47-4.56 (1H, m), 6.89 (1H, s), 7. 11-7. 18 (1H, m), 7. 24-7. 27 (1H, m), 7. 32 -7.43 (6H, m), 7.54 (1H, d, J=1.7Hz), 7.63 (4H, dd, J=7.8, 1.5Hz), 7.90-7.92 (2H, m),10.13 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z:784 (M+H)^{+}$ .

3)上記の2)で得た立体異性体A(180mg)を1規定テトラブチルアンモニウムフルオライドのテトラヒドロフラン溶液(2ml)に溶解し、室温で一晩攪拌した。反応液にジクロロメタン、1規定水酸化ナトリウム水溶液および塩化ナトリウムを加え、分液操作をおこない、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=19:1)で精製した。得られた粉末ををメタノールに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液(229μ1)を加え、酢酸エチルを加えて溶媒を減圧下に濃縮し、標題化合物(63mg)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1. 33-1. 50 (8H, m), 1. 7 0-1. 91 (2H, m), 2. 07-2. 14 (1H, m), 2. 23-2. 24 (1H, m), 3. 04-3. 10 (1H, m), 3. 27-3. 44 (4 H, m), 3. 57-3. 70 (2H, m), 3. 92-3. 95 (1H, m), 4. 29-4. 72 (4H, m), 5. 81 (1H, br. s), 7. 1 1 (1H, s), 7. 15 (1H, dd, J=8. 6, 2. 0Hz), 7. 39 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 68 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 53-8. 56 (1H, m), 8. 83 (1H, d, J=8. 3Hz), 10. 36 (1H, br. s), 11. 75, 11. 77 (1H, each s). MS (ESI) m/z: 546 (M+H) +.

[実施例70] (1R\*, 2R\*)  $-N^1-$  [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]  $-N^2-$  [ [5- (1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] -4-ヒドロキシメチル-1, 2-シクロペンタンジアミン塩酸塩(立体異性体B)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 32-1. 46 (8H, m), 1. 7 8-1. 91 (2H, m), 2. 03-2. 10 (1H, m), 2. 24 (1 H, m), 3. 05-3. 11 (1H, m), 3. 26-3. 37 (3H, m), 3. 58-3. 69 (2H, m), 3. 92 (1H, br. s), 4. 2 9-4. 36 (1H, m), 4. 52-4. 72 (4H, m), 5. 80-5. 81 (1H, m), 7. 10 (1H, s), 7. 15 (1H, d, J=8. 8H z), 7. 39 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 69 (1H, s), 8. 5 3 (1H, d, J=7. 6Hz), 8. 86 (1H, d, J=8. 1Hz), 1 0. 28 (1H, br. s), 11. 75, 11. 76 (1H, each s).

MS (ESI) m/z:546 (M+H) +.

[実施例 7 1]  $(1 R^*, 2 R^*)$  -4 - カルバモイルオキシメチル- N<sup>1</sup> - [ (5 - クロロインドール-2 - イル)カルボニル] - N<sup>2</sup> - [ (5 - メチル- 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン- 2 - イル)カルボニル] - 1, 2 - シクロペンタンジアミン(立体異性体A)

 $(1 R^*, 2 R^*) - N^1 - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4-ヒドロキシメチル-N^2 - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロペンタンジアミン(立体異性体A) (200mg)をテトラヒドロフラン(80ml)に懸濁し、ピリジン(100<math>\mu$ l)を加えたのち、クロロぎ酸フェニル(156 $\mu$ l)を加え室温で10分攪拌した。反応液にメタノール性飽和アンモニア(10ml)を加え室温で一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残さにメタノール:ジクロロメタン=1:9の溶液(100ml)と1規定水酸化ナトリウム水溶液(50ml)を加え分液操作をおこなったのち、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製し、無色非晶質固体を得た。これに1規定塩酸(1ml)を加えた懸濁液を減圧下濃縮し、標題化合物(151mg)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 44-1. 56 (1H, m), 1. 7 0-1. 90 (2H, m), 2. 05-2. 15 (1H, m), 2. 35-2. 45 (1H, m), 3. 02-3. 26 (2H, m), 3. 39-3. 72 (2 H, m), 3. 80-3. 92 (2H, m), 4. 30-4. 42 (2H, m), 4. 49-4. 59 (1H, m), 4. 60-4. 70 (1H, m), 6. 46 (2H, br. s), 7. 10 (1H, s), 7. 14 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 38 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 68 (1H, s), 8. 57 (1H, J=8. 3Hz), 8. 91 (1H, J=8.

 $3 \, \text{Hz}$ ), 11.48 (1H, br. s), 11.75 (1H, s). MS (FAB) m/z:531 (M+H) +.

[実施例 7 2]  $(1R^*, 2R^*)$   $-N^1-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4-(N, N-ジメチルカルバモイル) オキシメチルー<math>N^2$  -[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロペンタンジアミン(立体異性体A)

実施例71と同様の方法により、 $(1R*, 2R*) - N^1 - [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル] - 4-ヒドロキシメチル-<math>N^2$ - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル] - 1, 2-シクロペンタンジアミン(立体異性体A)から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 50-1. 60 (1H, m), 1. 7 6-1. 90 (2H, m), 2. 06-2. 15 (1H, m), 2. 39-2. 46 (1H, m), 2. 75-2. 93 (9H, m), 3. 14 (2H, br. s), 3. 38-3. 73 (2H, m), 3. 89-3. 90 (1H, m), 4. 28-4. 71 (4H, m), 7. 09 (1H, s), 7. 15 (1H, dd, J=8. 6, 2. 0Hz), 7. 37 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 68 (1H, s), 8. 57 (1H, d, J=8. 3Hz), 8. 94 (1H, d, J=8. 3Hz), 11. 42 (1H, br. s), 11. 74 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 559 (M+H) +

[実施例 7 3]  $(1 R^*, 2 R^*) - N^1 - [(5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] - N^2 - [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] - 4 - モルホリノカルボニルオキシメチル - 1, 2 - シクロペンタンジアミン(立体異性体B)$ 

実施例 71 と同様の方法により、(1R\*, 2R\*) $-N^1-$ [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル] -4-ヒドロキシメチル $-N^2$ -[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル] -1, 2-シクロペンタンジアミン(立体異性体B)から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 43-1. 52 (1H, m), 1. 8 0-1. 90 (2H, m), 2. 07-2. 17 (2H, m), 2. 85 (3 H, s), 3. 12 (2H, br. s), 3. 25-3. 65 (10H, m), 3. 91-4. 04 (2H, m), 4. 32-4. 65 (6H, m), 7. 08 (1H, s), 7. 14 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 37 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 68 (1H, s), 8. 54 (1H, d, J=8. 6Hz), 8. 93 (1H, d, J=8. 6Hz), 11. 40 (1H, br. s), 11. 75 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 601 (M+H) +.

[実施例 7 4] ( $\pm$ ) - t r a n s - 4, 4 - ビス (メトキシメチル) -  $N^{1}$  -

 $^{1}$ H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 33 (6H, br. s), 1. 59-1. 72 (1H, m), 1. 80-1. 95 (1H, m), 3. 01-3. 14 (1H, m), 3. 18-3. 45 (12H, m), 3. 60-3. 80 (2H, m), 4. 30-4. 69 (4H, m), 7. 11 (1H, s), 7. 15 (1H, dd, J=8. 5, 2. 0Hz), 7. 39 (1H, d, J=8. 5Hz), 7. 69 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 49 (1H, d, J=8. 3Hz), 8. 80 (1H, d, J=8. 3Hz), 11. 11 (1H, br. s), 11. 69-11. 80 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 574 (M+H) +.

[実施例 75] (土) -t r a n s -4 , 4 - U Z (ヒドロキシメチル) -  $N^1$ 

 $-[(5-\rho \Box \Box T) - 2-T) + 2-T + 2-T$ 

1) 実施例2と同様な方法で、(±)-trans-4, 4-ビス(ベンジル オキシメチル)-N- [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル] -1.2-シクロペンタンジアミンおよび5-イソプロピルー4,5,6,7-テ トラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボン酸 リチウム 塩から、( $\pm$ ) - t r a n s - 4、4 - ピス(ベンジルオキシメチル) -  $\mathbb{N}^{1}$  -[(5-2) (5-2) [(5-2)]ピルー4, 5, 6, 7ーテトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジンー2ーイ ル)カルポニル]-1,2-シクロペンタンジアミン標題化合物を得た。  $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.01$  (6H, d, J=6.6Hz), 1. 60-1. 72 (2H, m), 1. 89-1. 99 (2H, m), 2. 76(4H, br. s), 2. 85-2. 95 (1H, m), 3. 32-3. 43 (4H, m), 3. 69-3. 74(2H, m), 4. 32-4. 44(1H, m)m), 4. 48-4. 60 (5H, m), 7. 07 (1H, s), 7. 13 (1 H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7. 23-7.40(11H, m), 7. 67 (1H, d, J=1. 7Hz), 8. 45 (1H, d, J=8. 6H z), 8. 65 (1H, d, J=8. 6Hz), 11. 69 (1H, s). MS (FAB)  $m/z : 726 (M+H)^{+}$ .

2) 実施例62と同様の方法により、上記の生成物のベンジル基を除去し、標題化合物を得た。

WO 01/74774

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 22-1. 39 (6H, m), 1. 4 4-1. 60 (2H, m), 1. 85-1. 98 (2H, m), 3. 00-3. 78 (9H, m), 4. 25-4. 80 (4H, m), 7. 09 (1H, s), 7. 14 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 37 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 67 (1H, s), 8. 48 (1H, d, J=8. 5Hz), 8. 7 3 (1H, d, J=8. 5Hz), 10. 82 (1H, br. s), 11. 72 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 546 (M+H) +.

[実施例76] (±) -c i s  $-N^{1}-$  [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]  $-N^{2}-$  [(チオフェン-2-イル) スルホニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン

(±) -c i s -N - [(5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] -1, 2 - シクロペンタンジアミン 塩酸塩(200mg) をN, N - ジメチルホルムアミド(1m1)に溶解し、トリエチルアミン(0.28m1)および2ーチオフェンスルホニルクロリド(111mg)を加え、7 5 分攪拌した。反応液に水を加え、析出物をろ取し、メタノールから再結晶すると、標題化合物(198mg)を無色結晶として得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.20-1.80$  (8H, m), 3.5 2 (1H, br. s), 3.97 (1H, br. s), 6.86 (1H, t, J=4.5Hz), 7.01 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=8.3, 2.2Hz), 7.43 (1H, d, J=8.6Hz), 7.51 (1H, s), 7.60-7.70 (2H, m), 7.73 (1H, s), 7.80 (1

H, d, J=8.3Hz), 11.71 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 437 (M+H)^{+}$ .

実施例 2 と同様の方法で、( $\pm$ ) - c i s - N - [ (5 - D

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 40-1. 81 (6H, m), 1. 81-1. 92 (1H, m), 1. 99 (3H, s), 2. 08-2. 17 (1H, m), 4. 11 (1H, br. s), 4. 29 (1H, br. s), 6. 22 (1H, br, J=6. 8Hz), 6. 87 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 22 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 34 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 61 (1H, s), 7. 70 (1H, br. s), 9. 31 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 358 (M+H) +.

[実施例 7 8] (±) -c i s  $-N^1-$  [(5 - 0 - 0 0 -

実施例 2 と同様の方法で、( $\pm$ )-c i s -N - [ (5 - D

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 40-2. 00 (7H, m), 2. 09-2. 10 (1H, m), 4. 17 (1H, br. s), 4. 36 (1H, br. s), 6. 45 (1H, br, J=5. 6Hz), 6. 90 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 10-73 (9H, m), 9. 50 (1H, s). MS (ESI) m/z: 420 (M+H) +.

[実施例79] (±) -c i s  $-N^1$  - [(5 - 0 - 0 - 0 - 0 - 1

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.04$  (2H, br. s), 1.62 (2H, d, J=10.2Hz), 1.74 (2H, br. s), 1.99 (2H, d, J=4.6Hz), 4.23-4.35 (2H, m), 7.16 (2H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.23 (1H, s), 7.40 (1H, d, J=8.8Hz), 7.63 (1H, d, J=1.8Hz), 8.25 (2H, d, J=6.1Hz), 8.33 (1H, br, J=7.3Hz), 8.88 (1H, br, J=6.6Hz), 8.94 (2H, d, J=6.1Hz), 11.93 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 397 (M+H) +.

[実施例80] (±) -c i  $s-N^1-$  [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]  $-N^2-$  (4-ジメチルアミノベンゾイル) -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 40 (2H, br. s), 1. 61 (4H, br. s), 1. 97 (2H, br. s), 2. 96 (6H, s), 4. 13-4. 25 (2H, m), 6. 88 (2H, d, J=8. 5Hz), 7. 16 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 17 (1H, s), 7. 40 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 65 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 77 (2H, d, J=8. 5Hz), 7. 90 (1H, br, J=6. 8Hz), 8. 18 (1H, br, J=6. 8Hz), 11. 91 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z : 439 (M+H)^{+}$ .

[実施例 8 1] ( $\pm$ ) - c i s - N  $^1$  - [(5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] - N  $^2$  - [3 - (4 - ピリジル)アクリロイル] - 1 , 2 - シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 21 (2H, br. s), 1. 50-1. 67 (3H, m), 1. 67-1. 80 (1H, m), 1. 80-1. 96 (2H, m), 4. 11-4. 30 (2H, m), 7. 15 (1H, dd, J=8. 8, 1. 7Hz), 7. 21 (1H, s), 7. 40 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 42 (1H, d, J=16. 0Hz), 7. 53 (1H, d, J=16. 0Hz), 7. 62 (1H, d, J=1. 7Hz), 8. 06 (2H, d, J=6. 0Hz), 8. 27 (1H, br, J=7. 6Hz), 8. 50 (1H, br, J=7. 6Hz), 8. 87 (2H, d, J=6. 0Hz), 1. 86 (1H, s).

MS (ESI) m/z:423 (M+H) +.

[実施例82] (±) -c i s  $-N^{1}$ - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]  $-N^{2}$ - [(1-イソプロピルピペリジン-4-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

実施例 2 と同様の方法で、( $\pm$ )-c i s -N - [ (5 - D - D - 2

ソプロピルピペリジン-4-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。  $^1$ H-NMR(DMSO-d  $_6$ )  $\delta$  : 0. 9 4-2. 10(10 H, m), 1. 22(6 H, d, J=6. 1 H z), 2. 6 0-2. 9 4(4 H, m), 2. 9 8-3. 50(4 H, m), 4. 01(1 H, br. s), 4. 12(1 H, br. s), 7. 16(1 H, d, J=8. 4 H z), 7. 20(1 H, s), 7. 42(1 H, d, J=8. 4 H z), 7. 65(1 H, s), 7. 9 3(1 H, br, J=7. 1 H z), 8. 17(1 H, br, J=7. 8 H z), 9. 5 9(1 H, br. s), 11. 91(1 H, s). MS(ESI)m/z:4 4 5(M+H)  $^+$ .

1)  $1-(\text{tert-} \text{ブ} \text{N} + \text{v} \text{D} \text{N} \text{ボニ} \text{N}) - 4-[(E)-2-(\text{メ} \text{N} + \text{v} \text{D} \text{N} \text{N} \text{ボニ} \text{N}) \text{ エテニ} \text{N}] ピペリジン(J. Med. Chem. , 1998年, 41 巻, 2492頁)(110mg)をテトラヒドロフラン(4. 0ml)に溶解した溶液に、水(1ml)および水酸化リチウム(10mg)を室温にて加え、3日間撹拌した。減圧下濃縮し、残さをN,Nージメチルホルムアミド(3ml)に溶解し、(土)-cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩(134mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(111mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(157mg)、およびジイソプロピルエチルアミン(286<math>\mu$ 1)を室温にて加え7日間攪拌した。反応液を

PCT/JP01/02945

滅圧下濃縮し、残さにジクロロメタン(20m1)、水(50m1)、および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50m1)を加え、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:アセトン= $10:1\rightarrow 2:1$ )を用いて精製し、( $\pm$ ) -c  $is-N^1-[(E)-3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-<math>4$ -イル]アクリロイル]- $N^2$ -[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン(215mg)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 24-1. 80 (10H, m), 1. 47 (9H, s), 1. 85-1. 97 (1H, m), 2. 10-2. 20 (1H, m), 2. 22-2. 36 (1H, m), 2. 68-2. 74 (2H, m), 4. 12 (3H, brs), 4. 29 (1H, br. s), 5. 84 (1H, d, J=15. 2Hz), 6. 06 (1H, br. s), 6. 89 (1H, s), 6. 92 (1H, dd, J=15. 2, 6. 4Hz), 7. 23 (1H, dd, J=8. 8, 1. 7Hz), 7. 35 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 64 (1H, d, J=1. 7Hz), 8. 04 (1H, br. s), 9. 41 (1H, s).

MS (ESI) m/z:529 (M+H) +.

2) 上記の生成物(210mg)をジクロロメタン(1m1)に溶解した溶液に、トリフルオロ酢酸(1m1)を室温にて加え、30分間撹拌した。減圧下濃縮し、残さをジクロロメタン(5m1)に溶解し、トリエチルアミン(111  $\mu$ 1)、酢酸(68 $\mu$ 1)、35%ホルマリン(51 $\mu$ 1)、および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(126mg)を室温にて加え4時間撹拌した。反応液にジクロロメタン(10m1)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10m1)を加え、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さを逆相HPLC(蟻酸水溶液-アセトニトリル系)で精製し、得ら

れた固体を1規定塩酸水溶液-ジクロロメタン-メタノール系に溶解したのち、 濃縮し、標題化合物(12mg)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 30-1. 93 (12H, m), 2. 25-2. 38 (1H, m), 2. 70 (3H, d, J=4. 9Hz), 2. 8 7-2. -3. 00 (2H, m), 3. 34-3. 44 (2H, m), 4. 13 (2H, br. s), 6. 20 (1H, d, J=15. 5Hz), 6. 55 (1H, dd, J=15. 5, 5. 9Hz), 7. 18 (1H, dd, J=8. 8, 2. 1Hz), 7. 20 (1H, d, J=1. 5Hz), 7. 43 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 67 (1H, d, J=2. 1Hz), 8. 01 (1H, br, J=7. 6Hz), 8. 29 (1H, br, J=7. 1Hz), 10. 40 (1H, br. s), 11. 89 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z : 443 (M+H)^{+}$ .

[実施例84] (±) -c i s  $-N^{1}-$  [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]  $-N^{2}-$  [3-(1-メチルピペリジン-4-イル) プロピオニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

1) 実施例 8 3 の 1) と同様の方法で、1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - [2 - (メトキシカルボニル) エチル] ピペリジン (J. Med. Chem., 1998年, 41巻, 2492頁) から、(±) - cis-N¹-[3-[1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル] プロピオニル] - N²-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - 1, 2 -シクロヘキサンジアミンを得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.00-1.17$  (2H, m), 1.30-

1. 80 (11H, m), 1. 44 (9H, s), 1. 80-1. 95 (1H, m), 2. 10-2. 23 (1H, m), 2. 29 (2H, t, J=7. 8Hz), 2. 50-2. 70 (2H, m), 3. 90-4. 18 (3H, m), 4. 23 (1H, br. s), 6. 05 (1H, br, J=6. 0Hz), 6. 85 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 22 (1H, dd, J=8. 8, 1. 8Hz), 7. 37 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 62 (1H, d, J=1. 8Hz), 7. 89 (1H, br. s), 9. 59 (1H, s). MS (ESI) m/z: 531 (M+H) +.

2) 実施例 8 3 の 2) と同様の方法で、上記の生成物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:1.20-1.90 (15H, m), 2.

10-2.26 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.55-2.70 (2H, m), 3.21 (2H, t, J=12.0Hz), 4.00-4.16 (2H, m), 7.18 (1H, dd, J=8.8, 2.2Hz), 7.21 (1H, s), 7.44 (1H, d, J=8.8Hz), 7.70 (1H, d, J=2.2Hz), 7.82 (1H, br, J=6.9Hz), 8.11 (1H, br, J=7.6Hz), 10.02 (1H, br.s), 11.94 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 445 (M+H) +.

[実施例85] (±) -c i s  $-N^{1}-$  [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]  $-N^{2}-$  [(1-メチルピペリジン-4-イル) プロピオロイル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン

実施例83の1)と同様の方法で、1-(tert-ブトキシカルボニル)

-4-(メトキシカルボニルエチニル)ピペリジンから、( $\pm$ )-c i s  $-N^1$  - [ [1-(tert-プトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル] プロピオロイル]  $-N^2-$  [ (5-クロロインドール-2-イル)カルボニル] -1, 2 -シクロヘキサンジアミンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 30-1. 82 (12H, m), 1. 38 (9H, s), 2. 68-2. 78 (1H, m), 2. 96-3. 10 (2 H, m), 3. 56-3. 66 (2H, m), 4. 00-4. 20 (2H, m), 7. 16 (1H, s), 7. 18 (1H, dd, J=8. 6, 2. 0H z), 7. 43 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 70 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 91 (1H, br, J=7. 3Hz), 8. 25 (1H, br, J=7. 8Hz), 11. 81 (1H, s).

2)実施例 8 3 の 2)と同様の方法で、上記の生成物から標題化合物を得た。  $^1H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1$ . 30-1. 45 (2H, m), 1. 45-1. 70 (6H, s), 1. 70-1. 82 (4H, m), 1. 90-2. 03 (2H, m), 2. 10 (3H, s), 2. 40-2. 52 (1H, m), 2. 52-2. 62 (2H, m), 4. 04-4. 18 (2H, m), 7. 15 (1H, s), 7. 18 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 43 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 71 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 92 (1H, br, J=7. 3Hz), 8. 25 (1H, br, J=7. 8Hz), 11. 83 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 441 (M+H) +.

1) 実施例 8 3 の 1) と同様の方法で、1-(tert-プトキシカルボニル) -4-(メトキシカルボニルエチニル) -1, 2, 3,  $6-テトラヒドロピリジンから、(<math>\pm$ ) -c  $is-N^1-[[1-(tert-プトキシカルボニル) -1$ , 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-<math>4-イル] プロピオロイル]  $-N^2-$ [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1. 35-1. 82 (8H, m), 1. 3 9 (9H, s), 2. 15-2. 23 (2H, m), 3. 40 (2H, t, J=5. 4Hz), 3. 92 (2H, br. s), 4. 14 (2H, br. s), 6. 29 (1H, br. s), 7. 16 (1H, s), 7. 18 (1H, dd, J=8. 7, 2. 1Hz), 7. 43 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 71 (1H, d, J=2. 1Hz), 7. 92 (1H, br, J=7. 3Hz), 8. 40 (1H, br, J=8. 3Hz), 11. 80 (1H, s). MS (ESI) m/z: 525 (M+H) +.

2)実施例83の2)と同様の方法で、上記の生成物から標題化合物を得た。  $^1H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1$ . 30-1. 46 (2H, m), 1. 46-1. 84 (6H, s), 2. 15-2. 25 (2H, m), 2. 21 (3H, s), 2. 42 (2H, t, J=5. 6Hz), 2. 89-2. 97 (2H, m), 4. 13 (2H, br. s), 6. 25 (1H, br. s), 7. 15 (1H, s), 7. 17 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 43 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 70 (1H, s), 7. 97 (1H, br, J=7. 8Hz), 8. 41 (1H, br, J=7. 8Hz), 11. 84 (1H,

s).

MS (FAB) m/z : 439 (M+H) +.

[実施例87] (±) -c i  $s-N^1-[$  (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]  $-N^2-[$  [1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イル] カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

1-(4-ll)ジル) ピペリジン-4-カルボン酸(Tetrahedronn, 1998年, 44巻, 7095頁)(206mg)をジクロロメタン(50ml)に懸濁し、氷冷下で塩化チオニル( $144\mu$ l)を加え30分攪拌した。反応液にトリエチルアミン( $969\mu$ l)を加えたのち、( $\pm$ )-cis-N -[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, <math>2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩(328mg)を加え室温で30分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに水を加えたのち、溶液を減圧下で濃縮して析出した沈殿物をろ取し、標題化合物(310mg)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1. 30-2. 00 (10H, m), 2. 74 (1H, br. s), 3. 18 (2H, q, J=12. 3Hz), 4. 03 (1H, br. s), 4. 10-4. 25 (3H, m), 7. 15-7. 55 (4H, m), 7. 42 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 65 (1H, s), 7. 91 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 20-8. 35 (3H, m), 11. 91 (1H, s), 13. 47 (1H, br. s). MS (FAB) m/z: 480 (M+H) +.

[実施例88] (±) -c i s  $-N^{1}-$  [(5 - クロロインドール- 2 - イル) カルボニル]  $-N^{2}-$  [「4 - (モルホリノメチル) チアゾール- 2 - イル] カ

WO 01/74774

ルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 35-1. 55 (2H, m), 1. 5 5-1. 80 (4H, m), 1. 95-2. 15 (2H, m), 3. 00-3. 60 (4H, m), 3. 85-4. 00 (4H, m), 4. 15-4. 35 (2H, m), 4. 40-4. 65 (2H, m), 7. 18 (1H, dd, J=8. 8, 2. 1Hz), 7. 30 (1H, s), 7. 41 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 65 (1H, d, J=2. 1Hz), 8. 19 (1H, s), 8. 3 5-8. 50 (2H, m), 11. 01 (1H, br. s), 11. 94 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z: 502 (M+H) +.

[実施例89] (±) -c i  $s-N^1-$  [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]  $-N^2-$  [[5-[(N, N-ジメチルアミノ) メチル] チアゾール-2-イル] カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

実施例 2 と同様の方法で、( $\pm$ ) - c i s - N - [ (5 - D

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 35-1. 55 (2H, m), 1. 555-1. 80 (4H, m), 1. 85-2. 10 (2H, m), 2. 72 (6H, br. s), 4. 17-4. 35 (2H, m), 4. 62 (2H, br. s), 7. 16-7. 10 (2H, m), 7. 43 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 71 (1H, d, J=1. 7Hz), 8. 10 (1H, s), 8. 15 (1H, d, J=7. 8Hz), 8. 52 (1H, d, J=7. 8Hz), 10. 70-10. 80 (1H, br), 11. 86 (1H, br. s). MS (FAB) m/z: 460 (M+H) +.

[実施例90] (土) -c i  $s-N^1-$  [(5-クロロインドールー2-イル) カルボニル]  $-N^2-$  [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロー5, 6-トリメチレンチアゾロ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル)カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 35-1. 50 (2H, m), 1. 6 1 (4H, br. s), 1. 80-2. 00 (2H, m), 2. 27 (2H, b WO 01/74774

r. s), 2. 80-4. 80 (10H, m), 7. 14 (1H, d, J=1. 5Hz), 7. 17 (1H, dd, J=8. 5, 2. 0Hz), 7. 41 (1H, d, J=8. 5Hz), 7. 70 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 09 (1H, d, J=7. 3Hz), 8. 44 (1H, br. s), 11. 81 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z: 499 (M+H) +.

実施例2と同様の方法で、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロ [4, 5-d] ピリダジン-2-カルボン酸 リチウム塩と ( $\pm$ ) -c i s-N- [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン塩酸塩から標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.35-1.55$  (2H, m), 1.5 5-2.10 (10H, m), 2.80-4.80 (10H, m), 7.10-7.25 (2H, m), 7.42 (1H, d, J=8.8Hz), 7.72 (1H, d, J=1.7Hz), 8.12 (1H, br.s), 8.41 (1H, br.s), 11.83 (1H, br.s).

MS (FAB) m/z : 513 (M+H) +.

[実施例92]  $(\pm)$  -c i s  $-N^1-$  [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]  $-N^2-$  [ (4, 6-ジヒドロ-5H-ピロロ [ 3, 4-d ] チア

ゾールー2-イル) カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

アルゴン雰囲気下、2-ブロモ-5-tert-ブトキシカルボニル-4.6 -ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール(171mg)をジエチル エーテル (5m1) に溶解させ-78℃でn-プチルリチウム (1.60規定へ キサン溶液、 $385\mu1$ )を滴下した。-78℃で10分間撹拌した後、炭酸ガ スを20分間吹き込んだ後、室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮した後、 N. N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、(±)-cis-N-[(5-クロロインドールー2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサン ジアミン 塩酸塩(184mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (7.6 mg) 及び1 - (3 - 3)メチルアミノプロピル) - 3 - 3エチルカルボジイ ミド 塩酸塩(215mg)を加え、3日間室温で攪拌した。反応液を濃縮しジ クロロメタンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、無 水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムク ロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン=3:97)にて精製し、  $(\pm)$  - c i s - N<sup>1</sup>- [  $(5-tert-\overline{J})$ トキシカルボニルー4,  $6-\overline{J}$ ヒ ドロー5H-ピロロ[3, 4-d] チアゾールー2-イル) カルポニル]  $-N^2$ - [(5-クロロインドール-2-イル)カルポニル]-1,2-シクロヘキサ ンジアミン(44mg)を得た。これに飽和塩酸エタノール溶液(5ml)を加 えて、室温で1時間撹拌し、反応液を濃縮後、酢酸エチルを加えて固化し、粉末 を濾取し、標題化合物 (31mg) を無色粉末として得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1$ . 35-1. 52 (2H, m), 1. 55-1. 80 (4H, m), 1. 82-2. 05 (2H, m), 4. 22 (1

H, br. s), 4. 28 (1H, br. s), 4. 38 (2H, s), 4. 5 6 (2H, s), 7. 14-7. 20 (2H, m), 7. 42 (1H, d, J=8.6Hz), 7. 71 (1H, d, J=1.7Hz), 8. 10 (1H, d, J=7.1Hz), 8. 45 (1H, d, J=7.8Hz), 10. 10-1 0. 50 (2H, br), 11. 83 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z: 444 (M+H) +.

[実施例93]  $(1S, 2R) - N^{1} - [(5-クロロインドール-2-イル)$  カルボニル]  $-N^{2} - [(5-メチル-4, 6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-d] チアゾール-2-イル) カルボニル] <math>-1$ , 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、 $(1S, 2R) - N^1 - [(5- クロロインドール - 2- イル) カルボニル] - 1, 2-シクロヘキサンジアミンと<math>5-$ メチルー 4, 6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-d]チアゾールー2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

 $[\alpha]_{D}+110^{\circ}$  (24. 8°C, c=1. 20, DMSO).

 $^{1}$ H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 35-1. 50 (2H, m), 1. 6 3 (4H, br. s), 1. 85-2. 10 (2H, m), 3. 02 (3H, br. s), 4. 15-4. 80 (6H, m), 7. 10-7. 22 (2H, m), 7. 42 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 71 (1H, d, J=1. 7Hz), 8. 10 (1H, d, J=6. 8Hz), 8. 46 (1H, d, J=7. 8Hz), 11. 83 (1H, br. s), 11. 97 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z : 458 (M+H)^{+}$ .

[実施例94] (±) -c i s  $-N^1-[[6-(tert-プトキシカルポニル) -5, 7-ジヒドロピロロ[3, 4-d] ピリミジン-2-イル] カルポニル] <math>-N^2-[(5-クロロインドール-2-イル) カルポニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン$ 

6-(tert-プトキシカルボニル)-5,  $7-ジヒドロ-2-メトキシカルボニルピロロ[3,4-d]ピリミジンを水酸化リチウムにて加水分解したのち、実施例2と同様の方法で、(<math>\pm$ )-cis-N-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩と反応させ標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 54 (9H, s), 1. 55-2. 30 (8H, m), 4. 23 (1H, br. s), 4. 53 (1H, br. s), 4. 74-4. 83 (4H, m), 6. 99 (1H, d, J=1. 5Hz), 7. 19 (1H, dd, J=8. 8, 2. 1Hz), 7. 34 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 62 (1H, d, J=2. 1Hz), 8. 11 (1H, br. s), 8. 48-8. 53 (1H, br), 8. 70-8. 76 (1H, br.), 9. 60-9. 70 (1H, br).

MS (ESI) m/z : 539 (M+H) +.

[実施例95] (±) -c i s  $-N^1-$  [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]  $-N^2-$  [[5, 7-ジヒドロ-6-メチルピロロ[3, 4-d] ピリミジン-2-イル] カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

$$-N \xrightarrow{0} N \xrightarrow{H} H \xrightarrow{N} H$$

実施例 8 3 の 2 )と同様の方法で、(±) -c i s  $-N^{1}-[[6-(tert-プトキシカルボニル) <math>-5$  、 7-ジヒドロピロロ[3, 4-d] ピリミジン-2-イル] カルボニル]  $-N^{2}-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -1 、 <math>2-シクロへキサンジアミンから標題化合物を得た。 <math>^{1}H-NMR$  (DMSO $-d_{6}$ )  $\delta:1$  、 40-1 、 55 (2 H, m) 、 1 、 55-1 、 75 (4 H, m) 、 1 、 80-2 、 05 (2 H, m) 、 2 、 98 (3 H, br. s) 、 4 、 28 (2 H, br. s) 、 4 、 65 (4 H, br. s) 、 7 、 14-7 、 20 (2 H, m) 、 7 、 41 (1 H, d, J=8 、8 Hz) 、 7 、 69 (1 H, d, J=2 、0 Hz) 、 8 、 17 (1 H, d, J=6 、9 Hz) 、 8 、 65 (1 H, d, J=8 、3 Hz) 、 8 、 93 (1 H, s) 、 11 、 73 (1 H, br. s) 、 11 、 82 (1 H, br. s) 、 11 、

[実施例96] (±) -c i s  $-N^{1}$  - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]  $-N^{1}$ ,  $N^{2}$  - ジメチル $-N^{2}$  - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2 - イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン

5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン -2-カルボン酸 リチウム塩(653mg)をジクロロメタン(10m1)に

縣濁し、1規定塩酸エタノール溶液(3.2ml)を加えて数分攪拌したのち、 溶媒を減圧下に留去した。残さにクロロホルム(15ml)を加え、塩化チオニ ル (7 m 1)、N, N-ジメチルホルムアミド (1 滴)を加え、65℃で4時間 攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに( $\pm$ ) - c i s - N<sup>1</sup>- [(1-ペンゼ ンスルホニルー5-クロロインドールー2-イル)カルボニル $]-N^1$ 、 $N^2-$ ジメチル-1、2-シクロヘキサンジアミン(847mg)のジクロロメタンと ピリジンとの等量混合溶液(14m1)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に 水を加え有機層を分離し、水洗ののち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を 減圧下留去し、残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフ ィー(ジクロロメタン:メタノール=47:3)で精製した。得られた淡黄色固 体をメタノール(10m1)に溶解し、水酸化カリウム(98mg)を加え、室 温で10時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 を加えて、ジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。 残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロ メタン:メタノール=47:3)で精製したのち、得られた淡黄色固体をジクロ ロメタン (5m1) に溶かし、1規定塩酸エタノール溶液  $(528\mu1)$  を加え た。酢酸エチルを加え溶媒を減圧下に留去し、標題化合物(267mg)を白色 固体として得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.$  59-2. 07 (8H, m), 2. 8 2 (3H, m), 3. 07-3. 48 (10H, m), 4. 26-4. 50 (2 H, m), 4. 94 (1H, s), 5. 27 (1H, br. s), 6. 61 (1 H, s), 7. 13 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 43 (1H, br. s), 7. 57 (1H, s), 11. 25 (1H, br. s), 12. 90 (1 H, br. s).

MS (ESI)  $m/z : 500 (M+H)^{+}$ .

[実施例97] ( $\pm$ ) - c i s - N<sup>1</sup> - [(5 - クロロインドール - 2 - イル)

カルボニル]  $-N^2-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c] ピリジン<math>-2-$ イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

実施例52と同様の方法で、( $\pm$ )-c i s  $-N^1-[$ (5-クロロインドール-2-イル)カルポニル $]-N^2-[$ (4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩をよう化エチルでエチル化し、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 31 (3H, t, J=7. 1Hz), 1. 45 (2H, br. s), 1. 62 (4H, br. s), 1. 82-2. 1 0 (2H, m), 3. 00-3. 52 (5H, m), 3. 71 (1H, br. s), 4. 15-4. 50 (3H, m), 4. 68-4. 82 (1H, m), 7. 15 (1H, s), 7. 17 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 41 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 71 (1H, d, J=2. 0Hz), 2), 8. 14 (1H, br. s), 8. 36-8. 55 (1H, m), 11. 32 (1H, br. s), 11. 86 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 486 (M+H)^{+}$ .

[実施例99] (±) -c i s  $-N^1-$  [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]  $-N^2-$  [[5-(2-メトキシエチル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

実施例52と同様の方法で、( $\pm$ ) $-cis-N^1-[(5-クロロインドー$ 

WO 01/74774

ルー2ーイル)カルボニル]  $-N^2-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル] <math>-1$ ,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩と2-メトキシエチルブロミドから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1. 44 (2H, br. s), 1. 62 (4H, br. s), 1. 85-2. 10 (2H, m), 2. 76-3. 21 (6H, m), 3. 28 (3H, s), 3. 64 (2H, br. s), 4. 00 -4. 52 (4H, m), 7. 14 (1H, s), 7. 17 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 41 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 70 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 08-8. 20 (1H, m), 8. 36-8. 48 (1H, m), 11. 84 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 516 (M+H) +.

[実施例100] (±)  $-cis-N^1-[(5-クロロインドール-2-イル)]$  カルボニル]  $-N^2-[(5-メトキシカルボニルメチル-4,5,6,7- -テトラヒドロチアゾロ[5,4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ー 1,2-シクロヘキサンジアミン$ 

$$0 = 0 \\ \begin{array}{c} OMe \\ N \end{array} \\ \begin{array}{c} OMe \\ N \end{array} \\ \begin{array}{c} OMe \\ H \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} OMe \\ N \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} OM$$

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.$  52-1. 98 (7H, m), 2. 17 (1H, br. s), 2. 87-3. 10 (4H, m), 3. 49 (2H, s), 3. 76 (3H, s), 3. 93 (1H, d, J=15. 4Hz), 3.

99 (1H, d, J=15. 4Hz), 4. 22 (1H, br. s), 4. 45 (1H, br. s), 6. 86 (1H, d, J=1. 2Hz), 7. 18 (1 H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 33 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 58-7. 63 (2H, m), 7. 87 (1H, br. s), 9. 8 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z : 530 (M+H)^{+}$ .

[実施例101] (±) -c i s $-N^{1}$ - [(5-クロロインドール-2-イル) カルポニル]  $-N^{2}$ - [(5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

実施例 45 と同様の方法で、(±)-c i  $s-N^1-[$ (5-クロロインドール-2-イル)カルボニル $]-N^2-[$ (4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩とアセトンから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 18-1. 73 (8H, m), 1. 8 1-2. 10 (2H, m), 2. 97-3. 16 (1H, m), 3. 20-3. 41 (2H, m), 3. 52-3. 80 (2H, m), 4. 19-4. 31 (2 H, m), 4. 34-4. 77 (2H, m), 7. 17 (1H, s), 7. 18 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 42 (1H, d, J=8. 8H z), 7. 71 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 15 (1H, br. s), 8. 28-8. 51 (1H, m), 11. 31 (1H, br. s), 11. 86 (1H, s).

MS (FAB) m/z:500 (M+H) +.

[実施例102] (±) -c i s $-N^1-$  [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]  $-N^2-$  [[5-(2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-4+-ピラン-4-4-4+1) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-4-4+1) カルボニル] -1, 2-9クロヘキサンジアミン 塩酸塩

$$0 \longrightarrow N \xrightarrow{N} H \xrightarrow{H \stackrel{\square}{H} \stackrel{\square}{H} \stackrel{\square}{H} \stackrel{\square}{H}}$$

実施例45と同様の方法で、( $\pm$ )-c is  $-N^{1}-[(5-D)$ ロロインドール-2-イル)カルボニル $]-N^{2}-[(4,5,6,7-F)$ トラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩およびテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オンから標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.30-3.56$  (19H, m), 3. 70-4.01 (3H, m), 4.17-4.30 (2H, m), 4.32-4.80 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=8.6, 2.0Hz), 7.41 (1H, d, J=8.6Hz), 7.71 (1H, d, J=2.0Hz), 8.14 (1H, br. s), 8.39 (1H, br. s), 11.84 (1H, s).

MS (FAB) m/z:542 (M+H) +.

実施例45と同様の方法で、( $\pm$ )-c i s -N  $^1$  - [(5 - 0 - 0 - 0 - 0 - 1

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 44 (9H, s), 1. 54-1. 98 (7H, m), 2. 10-2. 20 (1H, m), 2. 74 (2H, br. s), 2. 92 (4H, br. s), 3. 34 (2H, br. s), 3. 84 (2H, br. s), 4. 21 (1H, br. s), 4. 45 (1H, br. s), 6. 86 (1H, s), 7. 19 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0H z), 7. 33 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 57-7. 63 (2H, m), 7. 81 (1H, br. s), 9. 66 (1H, br. s). MS (FAB) m/z: 601 (M+H) +.

[実施例104] (±) -c i s  $-N^1-$  [[ $5-(2-T \le J \bot T + N)-4$ , 5, 6, 7-Fトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-Jル] カルボニル]  $-N^2-$  [(5-Dロロインドール-2-Jル) カルボニル] -1, 2-Dシクロヘキサンジアミン 塩酸塩

WO 01/74774

(±) -c i  $s-N^{1}-[[5-[2-(tert-プトキシカルボニルアミノ) エチル] <math>-4$ , 5, 6, 7-テトラヒドロチアプロ[5, <math>4-c] ピリジン-2-7ル] カルボニル]  $-N^{2}-[(5-クロロインドール-2-7) カルボニル] -1$ , 2-シクロヘキサンジアミン(450mg) をジクロロメタン(5ml) に溶解し、エタノール性飽和塩酸(30ml)を加え室温で1分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルを加え析出した固体をろ取し標題化合物(367mg)を淡黄色非晶質固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 38-1. 50 (2H, m), 1. 6 1 (4H, br. s), 1. 85-2. 08 (2H, m), 3. 00-4. 62 (12H, m), 7. 14 (1H, s), 7. 16 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 41 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 69 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 12 (1H, d, J=6. 6Hz), 8. 15-8. 6 8 (4H, m), 11. 85 (1H, s). MS (FAB) m/z: 501 (M+H) +.

[実施例105]  $(\pm)$  -c i s  $-N^1$  - [ (5 - D - D - 2 - 1 -

ルホニル( $30\mu1$ )を加えたのち、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さにジクロロメタン:メタノール=85:15の溶液と水を加え分液操作をおこなったのち、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=100:3)により精製し、淡黄色泡状物質を得た。これを1規定塩酸(0.3m1)に懸濁し、溶液を減圧下濃縮すると標題化合物(63mg)を淡黄色泡状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 38-1. 50 (2H, m), 1. 5 5-1. 70 (4H, m), 1. 86-2. 05 (2H, m), 2. 97 (3 H, s), 3. 02-3. 25 (2H, m), 3. 30-3. 60 (5H, m), 3. 78 (1H, br. s), 4. 18-4. 30 (2H, m), 4. 4 5-4. 86 (2H, m), 7. 14 (1H, s), 7. 16 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 40 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 41 (1H, br. s), 7. 69 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 09 (1H, br. s), 8. 43 (1H, br. s), 11. 18 (1H, br. s), 11. 82 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 579 (M+H) +.

[実施例106] (±) -c i s  $-N^{1}-$  [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]  $-N^{2}-$  [[5-[2-(メトキシカルボニルアミノ) エチル] -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

(±)  $-ci_s-N^1-[[5-(2-アミノエチル)-4, 5, 6, 7-テ$ 

トラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-Tル] カルボニル $]-N^2-[(5-D)$ ロロインドール-2-Tル] カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩 (144 mg) をピリジン (3 ml) に溶解し、トリエチルアミン  $(138 \mu 1)$  を加えたのち、室温で5分攪拌した。この溶液に、メタノール  $(20 \mu 1)$  を含むテトラヒドロフラン (1 ml) にトリホスゲン (49 mg) を加えて調整した溶液を室温で滴下し1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さにジクロロメタン:メタノール=9:1 に溶解し水を加えて分液したのち、有機層を分取して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 ml) に残るをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 ml) に、スタノール=100:3 により精製し、無色泡状物質を得た。これを1規定塩酸 (0.2 ml) に懸濁し、溶液を減圧下濃縮すると標題化合物 (60 mg) を淡黄色泡状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1. 38-1. 50 (2H, m), 1. 6 1 (4H, br. s), 1. 85-2. 04 (2H, m), 2. 80-3. 49 (8H, m), 3. 52 (3H, s), 3. 62-4. 91 (4H, m), 7. 14 (1H, s), 7. 16 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 3 7 (1H, br. s), 7. 40 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 70 (1 H, s), 8. 11 (1H, d, J=6. 8Hz), 8. 40 (1H, br. s), 11. 05 (1H, br. s), 11. 82 (1H, br. s). MS (FAB) m/z: 559 (M+H) +.

[実施例107] ( $\pm$ ) -c i s  $-N^{1}$  - [[5 - [2 - (7 セ +  $\nu$ ) +  $\nu$ ] -4, 5, 6, 7 - +  $\nu$ ] -1, 2 -  $\nu$ ] -1, 2 -  $\nu$ 0 -  $\nu$ 1 -  $\nu$ 2 -  $\nu$ 3 -  $\nu$ 4 -  $\nu$ 6 -  $\nu$ 7 -  $\nu$ 8 -  $\nu$ 9 - -  $\nu$ 9 - -  $\nu$ 9 -

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.39-1.52$  (2H, m), 1.5 4-1.70 (4H, m), 1.83 (3H, s), 1.84-2.06 (2H, m), 3.02-3.87 (8H, m), 4.16-4.32 (2H, m), 4.40-4.52 (1H, m), 4.78-4.88 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.16 (1H, d, J=8.6Hz), 7.40 (1H, d, J=8.6Hz), 7.70 (1H, s), 8.07-8.17 (1H, m), 8.22-8.30 (1H, m), 8.38-8.52 (1H, m), 11.14 (1H, br.s), 11.83 (1H, s).

[実施例108] (±) -c i s  $-N^1-$  [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]  $-N^2-$  [[5-(2-ヒドロキシエチル) -4, 5, 6, 7

MS (FAB)  $m/z : 543 (M+H)^{+}$ .

ーテトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 37-1. 69 (6H, m), 1. 8 6-2. 03 (2H, m), 2. 54-2. 61 (2H, m), 2. 75-2. 86 (4H, m), 3. 52-3. 59 (2H, m), 3. 75 (2H, s), 4. 47 (1H, t, J=5. 4Hz), 7. 12 (1H, s), 7. 16 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 40 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 70 (1H, s), 8. 05-8. 13 (1H, m), 8. 28-8. 35 (1H, m), 11. 78 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 502 (M+H)^{+}$ .

[実施例109] (±)  $-cis-N^{1}-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] <math>-N^{2}-[[5-(3-ヒドロキシプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] <math>-1$ , 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

$$\begin{array}{c|c} & & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & &$$

実施例 5 2 と同様の方法で、(±)-c i s  $-N^1-[$  (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル $]-N^2-[$  (4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩と3-プロモプロパノールから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 45 (2H, br. s), 1. 56-1. 71 (4H, m), 1. 87-2. 10 (4H, m), 3. 05-3. 55 (7H, m), 3. 70-3. 80 (1H, m), 4. 19-4. 32 (2H, m), 4. 40-4. 50 (1H, m), 4. 74-4. 84 (1H, m), 7. 12-7. 20 (2H, m), 7. 41 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 70 (1H, s), 8. 08-8. 16 (1H, m), 8. 40-8. 51 (1H, m), 10. 98 (1H, br. s), 11. 82 (1H, s). MS (FAB) m/z: 516 (M+H) +.

[実施例110] (±) -c i s $-N^{1}-$  [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]  $-N^{2}-$  [(5-プチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチア ゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

実施例52と同様の方法で、( $\pm$ )-c i s  $-N^1$  - [ (5 - D - - D -

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0. 88 (3H, t, J=7. 2Hz), 1. 20-1. 70 (10H, m), 1. 87-2. 05 (2H, m), 2. 5

5-3.40 (8H, m), 4.16-4.30 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.16 (1H, d, J=8.8Hz), 7.40 (1H, d, J=8.8Hz), 7.69 (1H, s), 8.05-8.14 (1H, m), 8.35 (1H, br. s), 11.81 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 514 (M+H) +.

[実施例111] (±) -c i  $s-N^1-$  [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]  $-N^2-$  [(5-イソブチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:0.80-1.05$  (7H, m), 1. 3 8-1.50 (2H, m), 1. 54-1.70 (4H, m), 1. 89-2.02 (2H, m), 2. 52-3.77 (8H, m), 4. 18-4.31 (2H, m), 7. 17 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7. 40 (1H, d, J=8.8Hz), 7. 69 (1H, s), 8. 05-8.13 (1H, m), 8. 27-8.53 (1H, m), 11. 81 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 514 (M+H) +.

[実施例112]  $(\pm)$  -c i s  $-N^1-$  [(5-アセチル-4, 5, 6, 7- テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル $]-N^2$ 

(土) -c i  $s-N^1-[$  (5-Dロロインドールー2-Tル) カルボニル]  $-N^2-[$  (4, 5, 6, 7-Fトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジンー 2-Tル) カルボニル] -1, 2-DDロヘキサンジアミン 塩酸塩(100 mg)をN, N-D以チルホルムアミド(3m1)に溶解し、トリエチルアミン( $84\mu1$ )、無水酢酸( $29\mu1$ )を加えたのち、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さにジクロロメタンと1規定塩酸を加え分液操作をおこなったのち有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン: メタノール=100:3)により精製し、標題化合物(86mg)を淡黄色泡状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 52-1. 85 (5H, m), 1. 91 (2H, br. s), 2. 10-2. 28 (4H, m), 2. 77-3. 00 (2H, m), 3. 70-4. 00 (2H, m), 4. 19-4. 38 (1H, m), 4. 45 (1H, br. s), 4. 68-4. 99 (2H, m), 6. 8 5 (1H, s), 7. 17-7. 22 (1H, m), 7. 30-7. 39 (1H, m), 7. 50-7. 84 (3H, m), 9. 72-10. 05 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z : 500 (M+H)^{+}$ .

[実施例113] (±) -c i s  $-N^{1}$  - [(5-クロロインドールー2-イル) カルボニル]  $-N^{2}$  - [(5-メタンスルホニルー4, 5, 6, 7ーテトラ

ヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シ クロヘキサンジアミン

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.50-1.82$  (5H, m), 1.90 (2H, br. s), 2.13 (1H, br. s), 2.89 (3H, s), 2.91-2.98 (2H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 4.30 (1H, br. s), 4.44 (1H, br. s), 4.58 (2H, s), 6.87 (1H, s), 7.19 (1H, d, J=8.8Hz), 7.34 (1H, d, J=8.8Hz), 7.61 (3H, br. s), 9.91 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z : 536 (M+H)^{+}$ .

## ンジアミン 塩酸塩

$$-N \longrightarrow N \xrightarrow{S} N \xrightarrow{H} H N \xrightarrow{E} N \xrightarrow{H}$$

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1. 35-1. 50 (2H, m), 1. 5 0-1. 80 (4H, m), 1. 85-2. 07 (2H, m), 2. 36 (3 H, s), 2. 88 (3H, s), 3. 12 (2H, br. s), 3. 53 (2 H, br. s), 4. 15-4. 30 (2H, m), 4. 30-4. 80 (2 H, br), 7. 00 (1H, dd, J=8. 4, 1. 5Hz), 7. 05 (1 H, d, J=1. 5Hz), 7. 30 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 38 (1H, s), 8. 00 (1H, d, J=7. 3Hz), 8. 43 (1H, br. s), 11. 45 (1H, br. s), 11. 49 (1H, br. s). MS (FAB) m/z: 452 (M+H) +.

実施例 6 と同様の方法で、(±)-c is -N-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン<math>-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩と6-クロロ-4-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1. 44-1. 63 (6H, m), 1. 9 8-1. 99 (2H, m), 2. 87 (3H, s), 3. 08 (2H, br. s), 3. 52 (2H, br. s), 4. 22 (2H, br. s), 4. 74 (2H, br. s), 7. 26 (1H, s), 7. 55-7. 57 (1H, m), 7. 82 (1H, s), 7. 99 (1H, d, J=9. 0Hz), 8. 1 0 (1H, s), 8. 22 (1H, d, J=5. 9Hz), 8. 49 (1H, br. s), 10. 65 (1H, s), 11. 33 (1H, br. s). MS (FAB) m/z: 485 (M+H) +.

6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボン酸 エチルエステル (特表平11-500123) (150mg) をテトラヒドロフラン (4m1) に溶解し、水 (1m1) および水酸化リチウム (18mg) を室温で加え 1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、粗製の6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩を得た。これをN, N-ジメチルホルムアミド (4.0m1) に溶解し、 $(\pm)-cis-N-[(5-$ メチルー

4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩(232mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(180mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(256mg)、およびトリエチルアミン(371 $\mu$ 1)を室温で加え3日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:アセトン= $1:1\rightarrow$ ジクロロメタン:アセトン:メタノール=5:5:1)で精製し、白色固体を得た。これにジクロロメタン、メタノールおよび1規定塩酸水溶液を加え、減圧下濃縮して標題化合物(224mg)を淡茶色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1. 35-1. 51 (2H, m), 1. 5 1-1. 70 (4H, m), 1. 86-2. 05 (2H, m), 2. 87 (3 H, s), 3. 00-3. 15 (1H, m), 3. 15-3. 30 (1H, m), 3. 35-3. 50 (1H, m), 3. 44 (1H, br. s), 3. 6 5 (1H, br. s), 4. 10-4. 32 (2H, m), 4. 32-4. 45 (1H, m), 4. 58-4. 70 (1H, m), 7. 60-7. 70 (1H, m), 7. 75 (1H, d, J=9. 5Hz), 8. 50-8. 60 (2H, m), 8. 60-8. 70 (1H, m), 9. 08 (1H, d, J=15. 9Hz), 11. 75-11. 98 (1H, br).

[実施例117] (±) -c i  $s-N^1-$  [(5-クロロインドールー2-イル) カルボニル]  $-N^2-$  [(5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチア ゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -4-シクロヘキセンー1、2-ジアミン 塩酸塩

MS (FAB)  $m/z : 473 (M+H)^{+}$ .

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2. 43-2. 34 (m, 4H), 2. 5 0 (s, 3H), 3. 11 (m, 2H), 3. 42 (m, 1H), 3. 65 (m, 1H), 4. 20 (m, 1H), 4. 30 (m, 2H), 4. 64 (m, 1H), 5. 66 (s, 2H), 7. 02 (s, 1H), 7. 15 (dd, 1H), 11

MS (ESI) m/z: 470 (M+H) +.

[実施例118]  $(1R*, 2S*, 4R*) - N^1 - [(5-クロロインドール - 2-イル) カルボニル] - 4-エトキシカルボニル<math>-N^2 - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン<math>-2-イル$ ) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン

 $(1\,R^*,\ 2\,S^*,\ 4\,R^*)\,-N^2-\,(t\,e\,r\,t-ブトキシカルボニル)\,-N^1-$  [  $(5-クロロインドール-2-イル)\,$  カルボニル] -4-エトキシカルボニル

-1, 2-シクロヘキサンジアミン(1. 40g)をエタノール(8 m l)に懸濁し、室温にて飽和塩酸エタノール溶液(10ml)を加え、12時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、( $1R^*$ ,  $2S^*$ ,  $4R^*$ ) $-N^1-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-エトキシカルボニルー1, <math>2-シ$ クロヘキサンジアミン 塩酸塩(1.25g)を無色固体として得た。

実施例2と同様の方法で、上記の生成物と5-メチルー4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 29 (3H, t, J=7. 1Hz), 1. 52-1. 80 (2H, m), 2. 03-2. 37 (4H, m), 2. 53 (3H, s), 2. 57-2. 71 (1H, m), 3. 73 and 3. 78 (each 1H, each d, J=14. 4Hz), 4. 08-4. 17 (1H, m), 4. 18 (2H, q, J=7. 2Hz), 4. 55-4. 65 (1H, m), 6. 85 (1H, br. s), 7. 21 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 33 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 48 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 63 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 98 (1H, d, J=7. 6Hz), 9. 30 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z : 544 (M+H)^{+}$ .

[実施例119] (1S, 2R, 4S)  $-N^1-$  [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4-エトキシカルボニル $-N^2-$  [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン

 $(1 S, 2 R, 4 S) - N^2 - (tert-ブトキシカルボニル) - N^1 - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - 4-エトキシカルボニル - 1, 2-シクロヘキサンジアミン <math>(4.2 g)$  をエタノール (2 5m1) に懸濁し、室温にて飽和塩酸エタノール溶液 (5 5m1) を加え、11時間攪拌し

た。減圧下溶媒を留去し、 $(1\,S,\,2\,R,\,4\,S)-N^1-[(5-クロロインド-N-2-1))$  カルボニル] -4-エトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩  $(4.\,1\,5\,g)$  を無色固体として得た。

[実施例120]  $(1R^*, 2R^*, 4S^*) - N^1 - [(5-クロロインドール - 2-イル) カルボニル] - 4-エトキシカルボニル<math>-N^2 - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン<math>-2-イル$ ) カルボニル] - 1, 2-シクロヘキサンジアミン

実施例118と同様の方法で、(1R\*, 2R\*, 4S\*) $-N^2-$ (tert -ブトキシカルボニル) $-N^1-$  [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル] -4-エトキシカルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミンを飽和塩酸

エタノール溶液で処理したのち、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩と縮合させて、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 29 (3H, t, J=7. 10Hz), 1. 43-1. 86 (3H, m), 2. 19-2. 35 (2H, m), 2. 46 (3H, s), 2. 45-2. 60 (1H, m), 2. 67-2. 80 (1H, m), 2. 80-2. 98 (4H, m), 3. 58 and 3. 71 (eac h 1H, each d, J=15. 2Hz), 3. 80-3. 95 (1H, m), 4. 10-4. 40 (3H, m), 6. 86 (1H, br. s), 7. 1 4-7. 22 (1H, m), 7. 22-7. 34 (2H, m), 7. 47 (1 H, d, J=6. 8Hz), 7. 60 (1H, s), 9. 35 (1H, s). MS (ESI) m/z: 544 (M+H) +.

[実施例121] (1R\*, 2S\*, 4S\*)  $-N^2-$  [(5-クロロインドール -2-4ル) カルボニル] -4-メトキシカルボニルー  $N^1-$  [(5-メチル -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン

実施例118と同様の方法で、 $(1R*, 2S*, 4S*) - N^1 - (tert - ブトキシカルボニル) - N^2 - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - 4 - メトキシカルボニル-1, 2 - シクロヘキサンジアミンを飽和塩酸エタノール溶液で処理したのち、<math>5-$ メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩と縮合させて、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 55-1. 80 (3H, m), 1. 8 0-2. 20 (3H, m), 2. 60-2. 75 (1H, m), 2. 92 (3 H, s), 3. 15-3. 30 (1H, m), 3. 30-3. 50 (4H, m), 3. 57 (3H, s), 3. 55-3. 70 (1H, m), 4. 20-4. 30 (1H, m), 4. 30-4. 40 (1H, m), 7. 02 (1H, s), 7. 17 (1H, dd, J=8. 5, 2. 0Hz), 7. 41 (1H, d, J=8. 5Hz), 7. 71 (1H, s), 8. 20-8. 35 (1H, m), 8. 35-8. 45 (1H, m), 11. 82 (1H, br). MS (FAB) m/z:530 (M+H) +.

[実施例122]  $(1R*, 2S*, 4R*) - N^2 - [(5-クロロインドール <math>-2-$  イル) カルボニル] -4- エトキシカルボニル-  $N^1 - [(5-$  メチル-4 、5 、6 、7- テトラヒドロチアゾロ [5 、4- c ] ピリジン-2- イル) カルボニル]-1 、2- シクロヘキサンジアミン

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.29$  (3H, t, J=7.1Hz), 1. 82-2.30 (6H, m), 2.49 (3H, s), 2.62-2.73 (1H, m), 3.74-3.85 (2H, m), 3.85-3.93 (2H,

m), 3. 71 (2H, s), 4. 12-4. 29 (3H, m), 4. 49-4. 59 (1H, m), 6. 89 (1H, br. s), 7. 21 (1H, dd, J=8. 8 and 2. 0Hz), 7. 32 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 33 (1H, br. s), 7. 41 (1H, br. s), 7. 62 (1H, br. s), 9. 37 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z : 544 (M+H)^{+}$ .

[実施例123] (1 $R^*$ , 2 $S^*$ , 4 $S^*$ )  $-N^1-$  [(5-クロロインドール -2-イル) カルボニル] -4-メトキシカルボニル $-N^2-$  [(5-メチルー 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

実施例118と同様の方法で、(1R\*, 2S\*, 4S\*)  $-N^1$ -(tert-7)+シカルポニル)-4-メトキシカルボニル $-N^2$ -[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル[-1, 2-シクロヘキサンジアミンを4規定塩酸ジオキサン溶液で処理したのち、5-クロロインドール-2-カルボン酸と縮合させて、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 65-1. 80 (3H, m), 1. 8 0-2. 10 (2H, m), 2. 15-2. 25 (1H, m), 2. 55-2. 70 (1H, m), 2. 89 (3H, s), 3. 05-3. 20 (1H, m), 3. 30-3. 50 (4H, m), 3. 55-3. 65 (1H, m), 3. 62 (3H, s), 4. 20-4. 30 (1H, m), 4. 35-4. 45 (1H, m), 7. 19 (1H, dd, J=8. 8, 1. 2Hz), 7. 23 (1H,

s), 7. 43 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 73 (1H, s), 8. 0 3 (1H, d, J=6. 8Hz), 8. 73 (1H, d, J=8. 5Hz), 1 1. 85 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 530 (M+H)^{+}$ .

実施例118と同様の方法で、(1S, 2R, 4R) $-N^1-$ (tert-ブトキシカルボニル)-4-メトキシカルボニル $-N^2-$ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミンを4規定塩酸ジオキサン溶液で処理したのち、5-クロロインドール-2-カルボン酸と縮合させ、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 67-1. 76 (3H, m), 1. 8 8-1. 91 (1H, m), 2. 01 (1H, br. s), 2. 13-2. 22 (1H, m), 2. 52-2. 67 (4H, m), 2. 86 (2H, br. s), 3. 04 (2H, br. s), 3. 33-3. 41 (1H, m), 3. 6 1 (3H, s), 4. 22-4. 36 (3H, m), 7. 17-7. 22 (2H, m), 7. 42 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 72 (1H, s), 8. 00 (1H, d, J=6. 9Hz), 8. 68 (1H, d, J=8. 6Hz), 11. 80 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 530 (M+H)^{+}$ .

実施例118と同様の方法で、 $(1S, 2R, 4R) - N^1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - メトキシカルボニル - N^2 - [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ[5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル)カルボニル] -1, 2 - シクロヘキサンジアミンを4規定塩酸ジオキサン溶液で処理したのち、<math>5 - フルオロインドール - 2 - カルボン酸と縮合させ、標題化合物を得た。$ 

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1. 81-1. 90 (3H, m), 2. 09-2. 17 (3H, m), 2. 61 (3H, s), 2. 60-2. 63 (1H, m), 2. 95 (2H, br. s), 3. 10-3. 12 (2H, m), 3. 45-3. 49 (1H, m), 3. 69 (3H, s), 4. 28-4. 69 (3H, m), 6. 99-7. 04 (1H, m), 7. 16 (1H, s), 7. 29 (1H, dd, J=9. 8, 2. 5Hz), 7. 41 (1H, dd, J=8. 8, 4. 6Hz).

MS (FAB)  $m/z : 514 (M+H)^{+}$ .

カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン

実施例118と同様の方法で、 $(1S, 2R, 4S) - N^2 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4-エトキシカルボニル<math>-N^1 - [(5-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] - 1, 2-シクロヘキサンジアミンを4規定塩酸ジオキサン溶液で処理したのち、<math>5-メチル-4$ , 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ <math>[5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩と縮合させ、標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta:1.29$  (3H, t, J=7.1Hz), 1. 60-2.34 (6H, m), 2.53 (3H, s), 2.61-2.68 (1H, m), 2.80-2.88 (2H, m), 2.96-2.99 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.12-4.14 (1H, m), 4.18 (2H, q, J=7.1Hz), 4.59-4.60 (1H, m), 6.86 (1H, s), 6.99-7.04 (1H, m), 7.27-7.34 (2H, m), 7.47 (1H, d, J=7.1Hz), 7.92 (1H, d, J=5.6Hz), 9.13 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 528 (M+H)^{+}$ .

[実施例127] (1R\*, 2S\*, 4R\*, 5S\*または1R\*, 2S\*, 4S\*, 5R\*) -4, 5-ビス  $(メトキシカルボニル) <math>-N^1$   $(またはN^2)$  - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]  $-N^2$   $(またはN^1)$  - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) -1, 2-シクロヘキサンジアミン

 $(1R^*, 2S^*, 4R^*, 5S^*$  s.  $(1R^*, 2S^*, 4S^*, 5R^*) - 4$ 5-ビス(tert-プトキシカルボニルアミノ)-1,2-シクロヘキサンジ カルポン酸 ジメチルエステル (350mg) をメタノール (30ml) に溶解 し飽和塩酸メタノール溶液を加え室温で9時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、 粗製の4、5-ジアミノ-1、2-シクロヘキサンジカルボン酸 ジメチルエス テルを得た。これをN, N-ジメチルホルムアミド(50m1)に溶解し5-ク ロロインドール-2-カルボン酸(120mg)と1-(3-ジメチルアミノプ ベンゾトリアゾール1水和物(140mg)、N-メチルモルホリン(0.13 m 1) を加えて室温で17時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに水を加 え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウ ムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィ -(メタノール:ジクロロメタン=1:9)で精製し、粗製の(1R\*, 2S\*, 4R\*, 5S\*\* stat1R\*, 2S\*, 4S\*, 5R\*) -4, 5-ビス  $(メトキシカルボニル) - N^1 (またはN^2) - [(5-クロロインドール-2)]$ ーイル)カルボニル] -1,2-シクロヘキサンジアミン(190mg)を得 た。これをN, N-ジメチルホルムアミド(50m1)に溶解し、5-メチルー 4, 5, 6, 7ーテトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジンー2ーカルボン 酸 リチウム塩(280mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エ チルカルボジイミド 塩酸塩(130mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾー ル1水和物(210mg)を加えて室温で17時間攪拌した。 減圧下溶媒を留去

し、残さに水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン=1:9)およびプレパラティブクロマトグラフィーで精製し、標題化合物(22mg)を白色粉末として得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.97-1.99$  (2H, m), 2.3 3-2.36 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.68-3.69 (8 H, m), 3.88 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.18 (1H, br), 4.28 (1H, br), 7.01 (1H, s), 7.16-7.19 (2H, m), 7.40-7.42 (2H, m), 7.74 (1H, s), 11.81 (1H, s)

MS (FAB)  $m/z : 588 (M+H)^{+}$ .

(3.3m1)を加えたのち、減圧下溶媒を留去し、残さを水およびエーテルで 洗浄し、標題化合物 (712mg)を無色固体として得た。

[実施例129] (1S, 2R, 4S) -4 - カルボキシ- N<sup>1</sup> - [(5 - クロロインドールー2 - イル) カルボニル] - N<sup>2</sup> - [(5 - メチルー4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ[5, 4 - c] ピリジンー2 - イル) カルボニル] - 1, 2 - シクロヘキサンジアミン

 $(1S, 2R, 4S) - N^{1} - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4-エトキシカルボニル<math>-N^{2} - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-F)] - 2-1$  トラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-1 (2-1) カルボニル[5, 4-c] ピリジン-2-1 (2-1) カルボニル[5, 4-1] (2-1) の口へキサンジアミン (1.6g) をエタノール (20m1) およびテトラヒドロフラン (15m1) の混合溶媒に懸濁し、室温にて1規定水酸化ナトリウム水溶液 (5.9m1) を加え、同温にて12時間攪拌した。1規定塩酸(5.9m1)を加えたのち、減圧下溶媒を留去し、残さを水およびエーテルで洗浄し、標題化合物 (1.19g) を無色固体として得た。

mp. 234-236°C.

 $(\alpha)_D$ -57° (C=1.0,メタノール).

[実施例130] (1R\*, 2S\*, 4S\*) -4-カルボキシーN<sup>1</sup>-[(5-クロロインドールー2ーイル) カルボニル]  $-N^2$ -[(5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジンー2ーイル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

WO 01/74774 PCT/JP01/02945.

 $(1R*, 2S*, 4S*) - N^1 - [(5-クロロインドールー2ーイル) カ$ ーテトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン(180mg)をテトラヒドロフラン(8 m1)と水(2m1)との混合溶媒に溶解し、水酸化リチウム(17mg)を加 えて室温にて45分間攪拌した。1N塩酸を加えて減圧濃縮し、少量の水を加え て析出固体をろ取して、標題化合物 (140mg) を薄黄色固体として得た。  $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.$  60-1. 80 (3H, m), 1. 8 0-1.95 (1H, m), 1.95-2.20 (2H, m), 2.41 (3 H, s), 2. 70-2. 90 (4H, m), 3. 70-3. 85 (2H, m) , 4. 15-4. 30 (1H, m) , 4. 30-4. 40 (1H, m) , 7. 19 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2Hz), 7. 22 (1H, d, J=1. 5 Hz), 7. 43 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 72 (1H, d, J=2.2Hz), 8.00 (1H, d, J=6.8Hz), 8.64 (1H, d, J = 8.5 Hz), 11.82 (1H, s). MS (FAB) m/z:516 (M+H) +.

[実施例131]  $(1R*, 2R*, 4S*) - 4 - カルボキシ-N^1 - [(5 - クロロインドール-2 - イル) カルボニル] - N^2 - [(5 - メチル-4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン-2 - イル) カルボニル] - 1, 2 - シクロヘキサンジアミン$ 

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 44-2. 23 (6H, m), 2. 3 4 (3H, s), 2. 60-2. 90 (5H, m), 3. 53 and 3. 6 2 (each 1H, each d, J=5. 65Hz), 3. 95-4. 25 (2H, m), 7. 02 (1H, s), 7. 12 (1H, br, J=8. 8H z), 7. 36 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 29 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 40 (1H, d, J=8. 8Hz), 11. 65 (1H, s). MS (ESI) m/z: 516 (M+H) +.

[実施例132] (1R\*, 2S\*, 4S\*) -4 - カルボキシ- N² - [(5 - クロロインドール- 2 - イル) カルボニル] - N¹ - [(5 - メチル- 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ[5, 4 - c] ピリジン- 2 - イル) カルボニル] - 1. 2 - シクロヘキサンジアミン リチウム塩

(1R\*, 2S\*, 4S\*)  $-N^2-[(5-クロロインドール-2-イル)$  カルボニル]  $-4-メトキシカルボニル-N^1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン(1.20g)をテトラヒドロフラン(32ml)に溶解し、氷冷下、水酸化リチウム(60.8mg),水(4ml)を順次加え、室温で14時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物(1.12g)を得た。$ 

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 55-1. 70 (2H, m), 1. 7 0-2. 05 (4H, m), 2. 10-2. 20 (1H, m), 2. 25-2. 40 (4H, m), 2. 50-2. 80 (4H, m), 3. 45-3. 65 (3 H, m), 4. 10-4. 30 (2H, m), 7. 00-7. 20 (2H, m), 7. 50-7. 65 (2H, m).

[実施例133]  $(1R*, 2S*, 4R*) - 4 - カルバモイル-N^1-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - N^2-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 1, 2 - シクロヘキサンジアミン$ 

実施例118と同様の方法で、( $1R^*$ ,  $2S^*$ ,  $4R^*$ ) $-N^2$ -(tert-ブトキシカルボニル)-4-カルバモイル $-N^1$ - [(5-クロロインドール

-2-(1) カルボニル] -1, 2-(1) クロヘキサンジアミンを 4 規定塩酸ジオキサン溶液で処理したのち、5-(1) メチルー 4, 5, 6, 7-(1) テトラヒドロチアゾロ [5, 4-(1) ピリジンー 2-(1) カルボン酸リチウム塩と縮合させて、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>) δ: 0. 78-2. 40 (7H, m), 2. 53 (3H, s), 2. 80-2. 89 (1H, m), 2. 91-3. 00 (1H, m), 3. 68-3. 76 (2H, m), 4. 08-4. 19 (1H, m), 4. 54-4. 65 (1H, m), 6. 80 (1H, br. s), 7. 21 (1H, dd, J=8. 4 and 1. 6Hz), 7. 33 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 38-7. 43 (1H, m), 7. 49-7. 55 (1H, m), 7. 63 (1H, br. s), 9. 14 (1H, br. s). MS (ESI) m/z: 515 (M+H) +.

[実施例134] (1 $R^*$ , 2 $S^*$ , 4 $R^*$ )  $-N^1-$  [(5-クロロインドール -2-イル) カルボニル] -4-(N, N-ジメチルカルバモイル)  $-N^2-$  [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(53mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(75mg)を加え、72時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=93:7)で精製し、得られた無色固体(135mg)をエタノール(5m1)に懸濁させ、1規定塩酸(0.5m1)を加え2時間攪拌した。溶媒を留去し、標題化合物(112mg)を無色粉末として得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.42-2.07$  (6H, m), 2.7 3-3.70 (10H, m), 2.88 (3H, s), 2.97 (3H, s), 4.03-4.20 (1H, m), 4.51-4.67 (1H, m), 7.04 (1H, br. s), 7.16 (1H, br, J=8.8Hz), 7.41 (1H, d, J=8.8Hz), 7.68 (1H, br. s), 8.32-8.47 (2H, m), 10.76 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z : 543 (M+H)^{+}$ .

[実施例135]  $(1R*, 2R*, 4S*) - N^1 - [(5-クロロインドール - 2-イル) カルボニル] - 4 - (N, N-ジメチルカルバモイル) - N^2 - [(5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ <math>[5, 4-c]$  ピリジン-2-イル) カルボニル] - 1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

実施例134と同様の方法で、(1R\*, 2R\*, 4S\*)-4-カルボキシー  $N^1$ - [(5-クロロインドールー2-イル)カルボニル]  $-N^2$ - [(5-メ

チルー4, 5, 6, 7ーテトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2ーイル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミンとジメチルアミン 塩酸塩から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 00-2. 05 (7H, m), 2. 5 0 (3H, s), 2. 81 (3H, s), 2. 92-3. 65 (9H, m), 3. 95-4. 10 (1H, m), 4. 50-4. 68 (1H, m), 7. 08 (1H, s), 7. 13 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 37 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 66 (1H, br. s), 8. 31 (1H, d, J=8. 4Hz), 8. 50 (1H, d, J=9. 2Hz), 11. 6 7 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z : 543 (M+H)^{+}$ .

[実施例136] (1R\*, 2S\*, 4S\*)  $-N^1-$  [(5-クロロインドール -2- (7) カルボニル] -4- (N, N-ジメチルカルバモイル)  $-N^2-$  [(5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

$$-N \longrightarrow N \xrightarrow{N} H \xrightarrow{N} H \xrightarrow{N} H$$

実施例134と同様の方法で、(1R\*, 2S\*, 4S\*)-4-カルボキシー  $N^1$ - [(5-クロロインドールー2-イル)カルボニル]  $-N^2$ - [(5-メ チルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジンー2-イル)カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミンとジメチルアミン 塩酸塩から標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.42-2.25$  (7H, m), 2.8

0-3. 12 (4H, m), 2. 82 (3H, s), 2. 88 (3H, s),
3. 04 (3H, s), 3. 32-3. 68 (2H, m), 4. 29-4. 61
(2H, m), 7. 16-7. 24 (2H, m), 7. 42 (1H, d, J=
8. 8Hz), 7. 74 (1H, s), 8. 01 (1H, d, J=5. 6Hz), 8. 91 (1H, d, J=8. 4Hz), 11. 85 (1H, br.
s).

MS (ESI) m/z:543 (M+H) +.

実施例134と同様の方法で、(1R\*, 2S\*, 4R\*)-4-カルボキシー $N^{1}$ - [(5-クロロインドールー2-イル)カルボニル]  $-N^{2}$ - [(5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジンー2-イル)カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミンとメチルアミン 塩酸塩から標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.50-2.70$  (7H, m), 2.9 0 (3H, s), 3.05-3.75 (9H, m), 4.05-4.20 (1H, m), 4.38-4.53 (1H, m), 7.03 (1H, br. s), 7.16 (1H, br, J=8.8Hz), 7.41 (1H, d, J=8.8Hz), 7.69 (1H, br. s), 8.39

(1H, d, J=7.6Hz), 11.78 (1H, br. s). MS (ESI)  $m/z:529 (M+H)^+$ .

実施例134と同様の方法で、 $(1S, 2R, 4S) - 4 - カルボキシ-N^1$   $- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - N^2 - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 1, 2-シクロヘキサンジアミンおよびイソプロピルアミンから 標題化合物を得た。$ 

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 02 (6H, dd, J=6. 5, 2. 5Hz), 1. 50-2. 10 (6H, m), 2. 30 (1H, t, J=12. 0Hz), 2. 91 (3H, s), 3. 10-3. 75 (4H, m), 3. 75 -3. 90 (1H, m), 4. 07-4. 20 (1H, m), 4. 30-4. 5 7 (2H, br. s), 4. 57-4. 83 (1H, br. s), 7. 03 (1H, d, J=1. 5Hz), 7. 16 (1H, dd, J=8. 8, 2. 1Hz), 7. 41 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 60-7. 75 (2H, m), 8. 05 (1H, br. s), 8. 43 (1H, br, J=7. 8Hz), 11. 63 (1H, br. s), 11. 79 (1H, s). MS (FAB) m/z: 557 (M+H) +.

[実施例139]  $(1S, 2R, 4S) - N^1 - [(5-クロロインドール-2$ ーイル) カルボニル]  $-4 - (N-シクロプロピルカルバモイル) - N^2 - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] <math>-1$ , 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

実施例134と同様の方法で、 $(1S, 2R, 4S) - 4 - カルボキシ-N^1$   $- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - N^2 - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミンおよびシクロプロピルアミンから標題化合物を得た。$ 

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0. 32-0. 40 (2H, m), 0. 5 3-0. 63 (2H, m), 1. 50-2. 10 (6H, m), 2. 25-2. 40 (1H, m), 2. 45-2. 70 (2H, m), 2. 91 (3H, s), 3. 05-3. 80 (3H, m), 4. 05-4. 17 (1H, m), 4. 30 -4. 55 (2H, m), 4. 55-4. 80 (1H, m), 7. 03 (1H, d, J=1. 5Hz), 7. 16 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 41 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 68 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 86 (1H, br, J=3. 4Hz), 8. 06 (1H, br. s), 8. 40 (1H, br, J=7. 6Hz), 11. 20-11. 60 (1H, br), 11. 79 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 555 (M+H) +.

[実施例140] (1S, 2R, 4S)  $-N^{1}-$  [(5-クロロインドールー2

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0. 93-1. 13 (3H, m), 1. 4 0-1. 64 (1H, m), 1. 64-1. 88 (3H, m), 1. 88-2. 10 (2H, m), 2. 76 (1/2 of 3H, s), 2. 90 (3H, s), 2. 93 (1/2 of 3H, s), 3. 10-3. 80 (7H, m), 4. 05-4. 17 (1H, m), 4. 30-4. 85 (3H, m), 7. 04 (1H, s), 7. 15 (1H, dd, J=8. 8, 1. 7Hz), 7. 40 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 67 (1H, s), 8. 30-8. 50 (2H, m), 11. 29 (1H, br. s), 11. 77 (1H, s). MS (FAB) m/z: 557 (M+H) +.

[実施例141] (1S, 2R, 4S)  $-N^1-$  [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]  $-N^2-$  [(5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -4-(ピロリジノカルボニル) -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

実施例134と同様の方法で、(1S, 2R, 4S) - 4 ーカルボキシー $N^1$  ー [(5-クロロインドールー2 ーイル)カルボニル] ー $N^2$  ー [(5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジンー2 ーイル)カルボニル] ー1, 2-シクロヘキサンジアミンとピロリジンから標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.45-2.10$  (10H, m), 2. 75-2.90 (2H, m), 2. 90 (3H, s), 3. 10-3.70 (H, m), 4. 05-4.20 (1H, m), 4. 25-4.80 (3H, m), 7. 05 (1H, s), 7. 17 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 4 1 (1H, d, J=8.7Hz), 7. 69 (1H, s), 8. 32 (1H, b r, J=7.6Hz), 8. 38 (1H, br, J=7.1Hz), 11. 22 (1H, br. s), 11. 78 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 569 (M+H) +.

[実施例142]  $(1R*, 2S*, 4R*) -N^1 - [(5-クロロインドール <math>-2-(1)$  カルボニル]  $-N^2 - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-(1) カルボニル] <math>-4-(4-モルホリノカルボニル) -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩$ 

実施例134と同様の方法で、(1R\*, 2S\*, 4R\*)-4-カルボキシー  $N^1$ - [(5-クロロインドールー2-イル)カルボニル] -N2- [(5-メ チルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジンー2-イル)カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミンとモルホリンから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 40-2. 05 (6H, m), 2. 7 5-3. 70 (18H, m), 4. 02-4. 17 (1H, m), 4. 55-4. 69 (1H, m), 7. 05 (1H, br. s), 7. 17 (1H, br; J=8. 8Hz), 7. 41 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 67 (1H, br. s), 8. 35 (1H, d, J=7. 6Hz), 8. 40 (1H, d, J=7. 6Hz), 10. 79 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z : 585 (M+H)^{+}$ .

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0. 99 (3H, t, J=7. 2Hz), 1. 57-2. 02 (6H, m), 2. 33-2. 38 (1H, m), 2. 92 (3H, s), 3. 01-3. 08 (2H, m), 3. 17-3. 20 (2H, s), 3. 45-3. 70 (2H, m), 4. 10-4. 17 (1H, m), 4. 40-4. 69 (3H, m), 7. 04 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 17 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 41 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 69 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 78-7. 81 (1H, m), 8. 08-8. 12 (1H, m), 8. 40 (1H, d, J=8. 1Hz), 11. 23 (1H, br. s), 11. 79 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z:543 (M+H)^{+}$ .

[実施例144]  $(1S, 2R, 4S) - N^1 - [(5-クロロインドール-2-1ル) カルボニル] - 4-(N, N-ジメチルカルバモイル) - N^2 - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアプロ <math>[5, 4-c]$  ピリジン-2ーイル) カルボニル[-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

(1 S, 2 R, 4 S) - 4 - カルボキシー N¹ - [(5 - クロロインドールー2 - イル) カルボニル] - N² - [(5 - メチル-4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ[5, 4 - c] ピリジン-2 - イル) カルボニル] - 1, 2 - シクロヘキサンジアミン(900 mg)をN, N - ジメチルホルムアミド(50 m1)に溶解し、ジメチルアミン塩酸塩(304 mg,)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(262 mg)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩(369 mg)、ジイソプロピルエチルアミン(1.83 m1)を加え、室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出したのち、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=47:3)で精製した。得られた白色固体をジクロロメタンに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液(1.49 m1)を加え、溶媒を減圧下留去した。残さにメタノールおよびジエチルエーテルを加え、生じた沈殿をろ取し、標題化合物(777 mg)を白色固体として得た。

[ $\alpha$ ]  $_{\rm D}$ =-53.9°(18°C, c=0.505, メタノール).

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.45-1.60$  (1H, m), 1.7

0-1. 85 (3H, m), 2. 80 (3H, s), 2. 91 (3H, s),
2. 95-3. 10 (1H, m), 2. 97 (3H, s), 3. 10-3. 75
(4H, m), 4. 05-4. 15 (1H, m), 4. 35-4. 75 (3H,
m), 7. 05 (1H, s), 7. 16 (1H, dd, J=8. 7, 2. 1H
z), 7. 41 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 67 (1H, s), 8. 3
0-8. 45 (2H, m), 11. 63 (1H, br), 11. 78 (1H, s).

MS (FAB) m/z:543 (M+H) +.

実施例134と同様の方法で、 $(1S, 2R, 4S) - 4 - カルボキシーN^1$   $- [(5-クロロインドールー2-イル) カルボニル] - N^2 - [(5-メチル - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 1, 2-シクロヘキサンジアミンとジエチルアミンから標題化合物を得た。$ 

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0. 99, 1. 05 (6H, each t, J=7. 1Hz), 1. 53-1. 61 (1H, m), 1. 74-1. 80 (3H, m), 1. 96-2. 05 (2H, m), 2. 88-2. 95 (4H,

m), 3. 17-3. 67 (8 H, m), 4. 11-4. 16 (1 H, m), 4. 45 (1 H, br. s), 4. 55-4. 58 (1 H, m), 4. 66 (1 H, br. s), 7. 06 (1 H, d, J=2. 0 Hz), 7. 16 (1 H, d d, J=8. 9, 1. 9 Hz), 7. 42 (1 H, d, J=8. 9 Hz), 7. 69 (1 H, d, J=1. 9 Hz), 8. 41 (2 H, d, J=7. 8 Hz), 11. 65 (1 H, br. s), 11. 81 (1 H, br. s). MS (FAB) m/z: 571 (M+H) +.

[実施例146]  $(1S, 2R, 4S) - N^1 - [(5-クロロインドール-2-1ル) カルボニル] <math>-4-(N-メチル-N-プロピルカルバモイル) - N^2-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリ$ 

ジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

実施例134と同様の方法で、 $(1S, 2R, 4S) - 4 - カルボキシ-N^1$   $- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - N^2 - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 1, 2-シクロヘキサンジアミンと<math>N-$ メチル-N-プロピルアミンから標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0. 71, 0. 79 (3H, each t, J=7. 3Hz), 1. 41-1. 75 (6H, m), 1. 99 (2H, b r. s), 2. 67-3. 02 (7H, m), 3. 11-3. 40 (4H, m), 3. 47 (1H, br. s), 3. 67 (1H, br. s), 4. 12 (1H, br. s), 4. 44-4. 68 (3H, m), 7. 05 (1H,

s), 7. 16 (1H, dd, J=8. 8, 1. 7Hz), 7. 41 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 69 (1H, d, J=1. 7Hz), 8. 35-8. 42 (2H, m), 11. 45 (1H, br. s), 11. 79, 11. 81 (1H, each s).

MS (FAB)  $m/z : 571 (M+H)^{+}$ .

[実施例147]  $(1S, 2R, 4S) - N^1 - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] <math>-4-(N, N-ジプロピルカルバモイル) - N^2 - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ <math>[5, 4-c]$  ピリジン-2-イル) カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

実施例134と同様の方法で、 $(1S, 2R, 4S) - 4 - カルボキシ-N^1$   $- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - N^2 - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミンとジプロピルアミンから標題化合物を得た。$ 

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:0.69$  (3H, t, J=7.3Hz), 0.79 (3H, t, J=7.3Hz), 1.38-1.47 (4H, m), 1.57-1.78 (4H, m), 1.98-2.01 (2H, m), 2.80 (1H, t, J=11.5Hz), 3.01-3.39 (6H, m), 3.48 (1H, br.s), 3.68 (1H, br.s), 4.13-4.16 (1H, m), 4.43 (1H, br.s), 4.48-4.50 (1H, m), 4.68 (1H, br.s), 7.04 (1H, d, J=2.0Hz), 7.1

6 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2Hz), 7. 41 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 70 (1H, d, J=2. 2Hz), 8. 33 (1H, d, J=7. 6Hz), 11. 27-11. 40 (1H, m), 11. 80 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z : 599 (M+H)^{+}$ .

[実施例148] (1S, 2R, 4S)  $-N^1-$  [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4- (N-イソプロピルーN-メチルカルバモイル)  $-N^2-$  [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

実施例134と同様の方法で、 $(1S, 2R, 4S) - 4 - カルボキシ-N^1$   $- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - N^2 - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 1, 2-シクロヘキサンジアミンとN-イソプロピルーN-メチルアミンから標題化合物を得た。$ 

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0. 99-1. 15 (6H, m), 1. 5 0-1. 99 (6H, m), 2. 64, 2. 78 (3H; each s), 2. 92 (3H, s), 2. 96-3. 39 (4H, m), 3. 47 (1H, br. s), 3. 68 (1H, br. s), 4. 12-4. 13 (1H, m), 4. 4 5 (1H, br. s), 4. 58-4. 70 (2H, m), 7. 05 (1H, s), 7. 16 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 41 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 69 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 38-

8. 46 (2H, m), 11. 27 (1H, br. s), 11. 79 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 571 (M+H) +.

[実施例149]  $(1S, 2R, 4S) - N^1 - [(5-クロロインドール-2-1ル) カルボニル] - 4 - [N - (2-メトキシエチル) - N - メチルカルバモイル] <math>-N^2 - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-1ル) カルボニル] - 1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩$ 

実施例134と同様の方法で、 $(1S, 2R, 4S) - 4 - カルボキシ-N^1$   $- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - N^2 - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 1, 2-シクロヘキサンジアミンとN-(2-メトキシエチル) - N-メチルアミンから標題化合物を得た。$ 

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1. 50-1. 99 (6H, m), 2. 8 0, 3. 01 (3H, each s), 2. 91 (3H, s), 3. 03 (1 H, br. s), 3. 16 (2H, s), 3. 23 (3H, s), 3. 35-3. 67 (6H, m), 4. 09-4. 16 (1H, m), 4. 43-4. 67 (3H, m), 7. 04-7. 06 (1H, m), 7. 16 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 42 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 69 (1H, br. s), 8. 29-8. 41 (2H, m), 11. 59 (1H, br. s), 11. 80 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 587 (M+H) +.

[実施例150]  $(1S, 2R, 4S) - N^1 - [(5-クロロインドール-2 - イル) カルボニル] - 4 - [N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルカル バモイル] - N^2 - [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン-2 - イル) カルボニル] - 1, 2 - シクロヘキサンジ アミン 塩酸塩$ 

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 50-1. 55 (1H, m), 1. 7 4-1. 84 (3H, m), 1. 94-1. 97 (2H, m), 2. 67, 3. 02 (3H, each s), 2. 91 (3H, s), 3. 10-3. 68 (9 H, m), 4. 11-4. 13 (1H, m), 4. 43-4. 66 (4H, m), 7. 05 (1H, s), 7. 16 (1H, dd, J=8. 7, 2. 0H z), 7. 41 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 68 (1H, s), 8. 3 4-8. 40 (2H, m), 11. 47 (1H, br. s), 11. 79 (1 H, s).

MS (FAB)  $m/z : 573 (M+H)^{+}$ .

[実施例151] (1S, 2R, 4S) - 4- [(アゼチジン-1-イル) カル

ボニル]  $-N^1-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -N^2-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ <math>[5, 4-c]$  ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

実施例134と同様の方法で、 $(1S, 2R, 4S) - 4 - カルボキシ-N^1$   $- [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - N^2 - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミンとアゼチジン 塩酸塩から標題 化合物を得た。$ 

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.47-1.55$  (1H, m), 1.6 5-1.82 (3H, m), 1.88-2.01 (2H, m), 2.16 (2H, quint., J=7.6Hz), 3.17-3.67 (5H, m), 3.82 (2H, t, J=7.6Hz), 4.02-4.14 (3H, m), 4.43-4.67 (3H, m), 7.06 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=8.7, 1.7Hz), 7.41 (1H, d, J=8.7Hz), 7.69 (1H, br. s), 8.31 (1H, d, J=7.6Hz), 8.38 (1H, d, J=7.6Hz), 11.41 (1H, br. s), 11.80 (1H, s).

MS (FAB) m/z:555 (M+H) +.

[実施例152]  $(1S, 2R, 4S) - N^{1} - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] <math>-4 - [[(3S) - 3 - 7) + 7] + 7$  カルボニル]  $-N^{2} - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチア$ 

ゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

実施例134と同様の方法で、(1S, 2R, 4S) -4 - カルボキシ- N<sup>1</sup> - [(5- クロロインドール- 2- イル)カルボニル]- N<sup>2</sup> - [(5- メチル - 4, 5, 6, 7- テトラヒドロチアゾロ [5, 4- c] ピリジン- 2- イル)カルボニル] - 1, 2- シクロヘキサンジアミンと(S)- 3- フルオロピロリジン(Synlett, 1995年, 55頁)から標題化合物を得た。  $^1$  H- NMR(DMSO- d $_6$ ) $\delta$ : 1. 23- 3. 77(22H, m), 4. 11- 4. 16(1H, m), 4. 58- 4. 51(1H, m), 5. 23- 5. 42(1H, m), 7. 05(1H, s), 7. 16(1H, d, J= 8. 3Hz), 7. 42(1H, d, J= 8. 3Hz), 7. 68(1H, s), 8. 34- 8. 37(2H, m), 11. 78(1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 587 (M+H)^{+}$ .

[実施例153]  $(1R*, 2S*, 4S*) - N^2 - [(5-クロロインドール - 2-イル) カルボニル] - 4-(N-メチルカルバモイル) - N^1 - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 1, 2-シクロヘキサンジアミン$ 

実施例134と同様の方法で、(1R\*, 2S\*, 4S\*)-4-カルボキシー  $N^2$ - [(5-クロロインドールー2-イル)カルボニル]  $-N^1$ - [(5-メ チルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジンー2-イル)カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミンリチウム塩とメチルアミン 塩酸塩から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 50-1. 80 (4H, m), 1. 9 0-2. 05 (2H, m), 2. 35-2. 45 (4H, m), 2. 59 (3 H, d, J=4. 4Hz), 2. 70-2. 80 (2H, m), 2. 85-2. 95 (2H, m), 3. 64 (2H, s), 4. 20-4. 35 (2H, m), 7. 02 (1H, s), 7. 16 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 41 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 68 (1H, s), 7. 85 (1H, d, J=4. 4Hz), 7. 98 (1H, d, J=7. 6Hz), 8. 67 (1H, d, J=7. 6Hz), 11. 76 (1H, s).

. MS (FAB) m/z : 529 (M+H)  $^+$ .

[実施例154] (1R\*, 2S\*, 4S\*)  $-N^2$ - [(5-クロロインドール -2-イル) カルボニル] -4- <math>[N-(2-メトキシエチル) カルバモイル]  $-N^1$ - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ <math>[5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

実施例134と同様の方法で、(1R\*, 2S\*, 4S\*) - 4 ーカルボキシー  $N^2$  ー [(5-クロロインドールー2 ーイル) カルボニル]  $-N^1$  ー [(5-メ

チルー4, 5, 6, 7ーテトラヒドロチアゾロ [5, 4ーc] ピリジンー2ーイル) カルボニル] -1, 2ーシクロヘキサンジアミン リチウム塩と2ーメトキシエチルアミンから標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.50-1.80$  (4H, m), 1.9 5-2.05 (2H, m), 2.85-2.95 (4H, m),

3. 10-3. 40 (10H, m), 3. 40-3. 70 (2H, m), 4. 1 5-4. 70 (4H, m), 7. 02 (1H, s), 7. 16 (1H, d, J= 8. 8Hz), 7. 41 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 69 (1H, s), 7. 95-8. 05 (1H, m), 8. 08 (1H, d, J=7. 6H z), 8. 67 (1H, d, J=7. 8Hz), 11. 20-11. 90 (2

MS (FAB)  $m/z : 573 (M+H)^{+}$ .

H, m).

[実施例155] (1R\*, 2S\*, 4S\*)  $-N^2-[$ (5-クロロインドール -2-イル) カルボニル] -4-(N-イソプロピルカルバモイル)  $-N^1-[$ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 00-1. 10 (6H, m), 1. 5 0-1. 80 (4H, m), 1. 95-2. 05 (2H, m), 2. 35-2. 45 (1H, m), 2. 91 (3H, s), 3. 15-3. 25 (2H, m), 3. 45-3. 70 (2H, m), 3. 80-3. 90 (1H, m), 4. 20 -4. 70 (4H, m), 7. 02 (1H, d, J=1. 5Hz), 7. 16 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2Hz), 7. 41 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 68 (1H, d, J=1. 7Hz), 7. 76 (1H, d, J=7. 6Hz), 8. 04 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 68 (1H, d, J=7. 8Hz), 11. 39 (1H, br), 11. 76 (1H, s). MS (FAB) m/z:557 (M+H) +.

## [実施例156]

 $(1R^*, 2S^*, 4S^*) - N^2 - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4-(N, N-ジメチルカルバモイル) - N^1 - [(5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩$ 

実施例134と同様の方法で、(1R\*, 2S\*, 4S\*) - 4 - カルボキシー  $N^2$  - [(5-クロロインドール-2 - イル)カルボニル $] - N^1$  - [(5-メ チル-4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ[5, 4 - c] ピリジン-2 - イル)カルボニル] - 1, 2 - シクロヘキサンジアミン リチウム塩とジメチルア ミン 塩酸塩から標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.40-1.60$  (2H, m), 1.6 5-1.80 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.84 (3

H, s), 2. 90-3. 05 (1H, m), 2. 92 (3H, s), 3. 06 (3H, s), 3. 15-3. 75 (4H, m), 4. 25-4. 75 (4H, m), 7. 02 (1H, d, J=1. 5Hz), 7. 15 (1H, dd, J=8. 8, 2. 1Hz), 7. 41 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 69 (1H, d, J=2. 1Hz), 8. 05 (1H, d, J=7. 7Hz), 8. 63 (1H, d, J=7. 7Hz), 11. 20 (1H, br), 11. 79 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 543 (M+H)^{+}$ .

[実施例157]  $(1S, 2R, 4R) - N^1 - [(5-クロロインドール-2-1ル) カルボニル] - N^2 - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ <math>[5, 4-c]$  ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-(ピペリジン-1-イル)カルボニル-1、2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

 $(1\,S,\,2\,R,\,4\,R)\,-N^1-[(5-クロロインドール-2-イル))$  カルボニル] -4-メトキシカルボニル $-N^2$ -[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ $[5,\,4$ -c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-1, 2 -シクロヘキサンジアミン  $(2\,0\,0\,m\,g)$  をテトラヒドロフラン  $(5\,m\,1)$  および水  $(0.\,6\,m\,1)$  に溶解し、水酸化リチウム  $(1\,2\,m\,g)$  を加え、室温で攪拌した。 3時間後反応を停止し、溶媒を減圧下濃縮したのち、残渣をN,N-ジメチルホルムアミド  $(1\,0\,m\,1)$  に溶解し、ピペリジン  $(6\,5\,m\,g)$ 、1-(3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド 塩酸塩  $(1\,1\,0\,m\,g)$ 、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール  $(7\,7\,m\,g)$ ,ジイソプロピルエチ

ルアミン(390mg)を加え、室温で3日間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣にジクロロメタンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄したのち、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン=1:10)にて精製し、フリー体(132mg)を得た。これをメタノールに溶解し1規定塩酸( $230\mu1$ )を加え、溶媒を乾固させたのち、エーテルを加え固化させた。これを濾取し標題化合物(127mg)を無色固体として得た。

 $^{1}H-NMR$  (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta:1.$  55-2. 10 (12H, m), 3. 06 (3H, s), 3. 07-3. 16 (3H, m), 3. 59-3. 70 (7H, m), 4. 35 (1H, br. s), 4. 61 (2H, br. s), 7. 13-7. 21 (2H, m), 7. 41 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 60 (1H, s), 7. 86 (0. 5H, d, J=7. 6Hz), 8. 84 (0. 5H, d, J=7. 6Hz).

MS (FAB)  $m/z : 583 (M+H)^{+}$ .

実施例157と同様の方法で、(1S, 2R, 4S) - 4 - Xトキシカルボニル $-N^1-[(5-7)$ ルインドールー2-7 では、2R, 4S) - 4 - X がいません。 2R, 4S が、2R, 4S

ン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミンを加水分解したのち、ジメチルアミン 塩酸塩と縮合反応に付し標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 48-2. 00 (6H, m), 2. 6 0-3. 30 (5H, m), 2. 80 (3H, s), 2. 91 (3H, s), 2. 98 (3H, s), 3. 70-4. 68 (4H, m), 7. 00-7. 06 (2H, m), 7. 37-7. 42 (2H, m), 8. 36-8. 41 (2H, m), 11. 69 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 527 (M+H) +.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 57-2. 04 (6H, m), 2. 3 3-2. 41 (1H, m), 2. 55 (3H, s), 2. 92 (3H, s), 3. 17-3. 71 (4H, m), 4. 13-4. 14 (1H, m), 4. 46 (2H, br. s), 4. 69-4. 73 (1H, m), 7. 00-7. 05

(2H, m), 7. 38-7. 42(2H, m), 7. 77(1H, s), 8. 09-8. 15(1H, m), 8. 39(1H, d, J=7.6Hz), 11. 70(1H, s).

MS (FAB) m/z : 513 (M+H) +.

[実施例160] (1S, 2R, 4S) - 4 - [N - (tert-ブチル) カルバモイル] - N¹ - [(5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] - N² - [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] - 1, 2 - シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

実施例118と同様の方法により、 $(1S, 2R, 4S) - N^2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - [N - (tert - ブチル) カルバモイル] - N^1 - [(5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] - 1, 2 - シクロヘキサンジアミンを <math>4$ 規定塩酸ジオキサン溶液で処理したのち、5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸リチウム塩と縮合させて、標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.23$  (9H, s), 1.50-2.0 0 (6H, m), 2.30-2.50 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.10-3.80 (4H, m), 4.05-4.80 (4H, m), 7.03 (1H, d, J=1.5Hz), 7.16 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.35-7.45 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=2.0Hz), 7.90-8.10 (1H, m), 8.42 (1H, d, J=8.1Hz), 11.30-11.45 (1H, m), 11.79 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 571 (M+H)^{+}$ .

[実施例161] (1S, 2R, 4S)  $-N^{1}-[(5-\rho \Box \Box T) - 2$  - (1) -

1) (3R) -1-ベンジル-3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)ピロリジン(1.18g)をメタノール(12ml)に溶解し、1規定塩酸(240 $\mu$ l)および水酸化パラジウム(221mg)を加え、水素を導入し室温で4.5時間常圧接触還元を行なった。触媒をろ去し、ろ液を減圧下濃縮乾固し、粗製の(3R)-3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)ピロリジン塩酸塩(984mg)を得た。

機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体として用いたフラッシュカラムクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン=3:97)に付し、(1S,2R,4S)-4-[[(3R)-3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)ピロリジン-1-イル]カルボニル]-N¹-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N²-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサンジアミン(248mg)を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>) δ: 1. 06 (9 H, s), 1. 50-1. 60 (1 H, m), 1. 75-2. 10 (5 H, m), 2. 20-2. 50 (2 H, m), 2. 54 (3 H, d, J=2. 8 Hz), 2. 60-3. 00 (5 H, m), 3. 30-3. 80 (6 H, m), 4. 10-4. 20 (1 H, m), 4. 40-4. 70 (2 H, m), 6. 85 (1 H, s), 7. 15-7. 25 (1 H, m), 7. 30-7. 50 (8 H, m), 7. 60-7. 70 (5 H, m), 7. 90-8. 00 (1 H, m), 9. 38 (1 H, s). MS (FAB) m/z: 823 (M+H) +.

2)上記の生成物(240mg)をピリジン(10m1)に溶解し、氷冷下、弗化水素-ピリジン錯体(3.0m1)を滴下し、0℃で4.5時間攪拌した。氷冷下、反応液に酢酸エチル(80m1)を加えて希釈し、希釈した反応液を氷に注いだ。この溶液に炭酸水素ナトリウムを加えてアルカリ性としたのち、分液操作を行い、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン=1:19→1:9)で精製した。得られた粗精製物をジクロロメタンおよびメタノールに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液(225 $\mu$ 1)を加えて一度乾固し、残さにメタノールーエーテルを加えて固化し、標題化合物の塩酸塩(114mg)を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 50-1. 60 (1H, m), 1. 7 0-2. 10 (6H, m), 2. 75-2. 85 (1H, m), 2. 92 (3 H, s), 3. 10-3. 80 (8H, m), 4. 10-5. 10 (6H, m), 7. 05 (1H, d, J=1. 7Hz), 7. 16 (1H, dd, J=8. 8, 1. 7Hz), 7. 42 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 68 (1 H, s), 8. 30-8. 45 (2H, m), 11. 10-11. 40 (1H, m), 11. 78 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 585 (M+H)^{+}$ .

[実施例162]  $(1S, 2R, 4S) - N^1 - [(5-クロロインドール-2-1ル) カルボニル] - 4 - [(3-ヒドロキシアゼチジン-1-1ル) カルボニル] - N^2 - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-1ル) カルボニル] - 1, 2-シクロヘキサンジアミン$ 

塩酸塩

1) 実施例161の1) と同様にして、1-ペンツヒドリル-3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)アゼチジンを接触還元し、3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)アゼチジン 塩酸塩を得た後、(1S, 2R, 4S) -4-カルボキシ $-N^1-$ [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル] $-N^2-$ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミンと縮合させて、(1S, 2R, 4S)-4-[[3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)アゼチジン-1-イル]カルボニル] $-N^1-$ [(5-クロ

ロインドールー2ーイル)カルボニル $]-N^2-[(5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ <math>[5, 4-c]$  ピリジンー2ーイル)カルボニル]-1, 2ーシクロヘキサンジアミンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>) δ: 1. 07 (9H, s), 1. 50-2. 50 (5H, m), 2. 55 (3H, d, J=2. 0Hz), 2. 80-3. 00 (6H, m), 3. 70-3. 80 (2H, m), 3. 90-4. 30 (5H, m), 4. 55-4. 65 (2H, m), 6. 84 (1H, br), 7. 15-7. 25 (1H, m), 7. 30-7. 50 (8H, m), 7. 60-7. 70 (5H, m), 7. 90-8. 10 (1H, m), 9. 30 (1H, br). . . . MS (FAB) m/z: 809 (M+H) +.

2) 実施例161の2) と同様の方法で、上記の生成物から標題化合物を得た。 
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:1. 45-1. 55 (1H, m), 1. 6 
0-2. 10 (5H, m), 2. 55-2. 65 (1H, m), 2. 91 (3 
H, s), 3. 10-3. 90 (6H, m), 4. 00-4. 30 (3H, m), 4. 40-5. 80 (5H, m), 7. 06 (1H, d, J=1. 5H z), 7. 16 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2Hz), 7. 42 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 69 (1H, d, J=1. 7Hz), 8. 30-8. 45 (2H, m), 11. 40-11. 60 (1H, m), 11. 80 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 571 (M+H) +.

[実施例163]  $(1S, 2R, 4S) - N^1 - [(5-クロロインドール-2-1ル) カルボニル] - 4-(N, N-ジメチルカルバモイル) - N^2 - [[5-1] - (1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ <math>[5, 4-c]$  ピリジン-2-イル] カルボニル] - 1, 2-シクロヘキサンジアミン

1)  $(1 S, 2 R, 4 S) - N^2 - (t e r t - \vec{J} + \vec{J}$ [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-(N, N-ジメチル カルバモイル) -1, 2-シクロヘキサンジアミン(200mg)をジクロロメ タン (6 m 1) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (2 m 1) を加え、室温で2.5時 間攪拌したのち、減圧下溶媒を留去し、(1S, 2R, 4S)  $-N^1-[(5-$ クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4-(N, N-ジメチルカルバモ イル)-1、2-シクロヘキサンジアミンのトリフルオロ酢酸塩を得た。 ついで実施例2と同様の方法で、上記トリフルオロ酢酸塩、5-[1,1-ジメ チル-2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-4,5, 6. 7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチ ウム塩(324mg)、 $N-メチルモルホリン(<math>143\mu1$ )および1-ヒドロ キシベンゾトリアゾール1水和物(86mg)をN, N-ジメチルホルムアミド (5m1) に溶解し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボ ジイミド 塩酸塩(108mg)を縮合剤として反応させることにより、 ル]  $-4-(N, N-ジメチルカルバモイル)-N^2-[[5-[1, 1-ジメ$ チルー2ー(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) エチル] -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニ [N] [-1] [2] [-1] [2] [-1] [2] [-1] [2] [2] [2] [3] [3] [3] [3] [4]して得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta:1.$  07 (s, 9H), 1. 66 (m, 2

H), 1.77 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.04 (m, 1H),

- 2. 23 (m, 1H), 2. 34 (m, 1H), 2. 84-3. 06 (8H),
- 2. 97 (s, 3H), 3. 10 (s, 3H), 3. 58 (m, 1H), 3. 6
- 2 (s, 2H), 3. 98 (s, 1H), 4. 03 (s, 2H), 4. 17

(m, 1H), 4.63 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.20 (d

- d, 1H, J = 8. 8, 2. 0Hz), 7. 33 (d, 1H, J = 8. 8H
- z), 7. 39-7. 66(12H), 7. 89(1H), d, J=5. 9H
- z), 9. 34 (1H, s).
- 2) 実施例69の3) と同様の方法により、上記の生成物から標題化合物を得た。
- $^{1}\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.$  54 (1H, m), 1. 74 (3H,
- m), 1. 97 (2H, m), 2. 76 (1H, m), 2. 80 (3H, s),
- 2. 91 (3H, s), 2. 98 (3H, s), 3. 00-3. 76 (3H),
- $3.\ 0.4\ (2H,\ m)$  ,  $3.\ 1.8\ (2H,\ m)$  ,  $3.\ 4.9\ (1H,\ m)$  ,  $3.\ 6$
- 8 (1H, m), 4. 12 (1H, br, J=3. 6Hz), 4. 43 (1H,
- m), 4. 59 (1H, d, J=3. 6Hz), 4. 67 (1H, m), 7. 0
- 5 (1H, s), 7. 17 (1H, d, J=8.8Hz), 7. 41 (1H, d)
- d, J=8.8Hz), 11.78 (1H, s), 7.68 (1H, s), 8.
- 38 (1H, s), 8. 40 (1H, s), 11. 35 (1H, br. s).
- MS (ESI) m/z : 601 (M+H) +.

ロヘキサンジアミンと 5-メチルー 4, 5, 6, 7- テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジンー 2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。  $^1$ H-NMR(CDC  $1_3$ )  $\delta$  : 2. 1 3(1 H, m), 2. 2 3(1 H, m), 2. 4 2(1 H, m), 2. 4 6(3 H, s), 2. 7 2(1 H, m), 2. 4 84(1 H, m), 3. 2 1(3 H, s), 3. 2 4(3 H, s), 3. 4 9(1 H, s), 3. 5 8(1 H, d, J=1 5. 6 Hz), 3. 7 1(1 H, d, J=1 5. 6 Hz), 3. 8 9(1 H, m), 4. 2 8(1 H, m), 6. 8 5(1 H, d, J=2. 0 Hz), 7. 1 9(1 H, dd, J=8. 5, 2. 0 Hz), 7. 3 0(1 H, d, J=8. 5 Hz), 7. 6 2(1 H, s), 9. 2 1(1 H, s).

[実施例165]  $(\pm)$  -c is  $-N^1$   $(またはN^2)$   $-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] <math>-N^2$   $(またはN^1)$  -[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] <math>-4-オキソ-1, 2-シクロヘキサンジアミン

 $^{1}$ H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.86 (1H, m), 2.09 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.54 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.96 (1H, t, J=13.0Hz), 3.08 (2H, m), 3.35 (3H, m), 4.03 (2H, m), 4.56 (2H, m), 7.03 (1H, s), 7.15 (1H, d, J=8.8Hz), 7.38 (1H, d, J=8.8Hz), 7.69 (1H, s), 8.43 (1H, d, J=8.8Hz), 8.91 (1H, d, J=8.8Hz), 11.75 (1H, s). [実施例166] (土) -cis-N¹ (またはN²) - [(5-クロロインドールー2ーイル) カルボニル] -4ーヒドロキシイミノーN² (またはN¹) ー [(5-メチルー4,5,6,7ーテトラヒドロチアゾロ[5,4-c] ピリジンー2ーイル) カルボニル] -1,2ーシクロヘキサンジアミン

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.43-1.86$  (3H), 2.01 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.51 (1H, m), 2.69 (1H, m), 2.82 (3H, m), 3.86-3.43 (2H, m), 4.20 (2H, m), 6.85 (1H, s), 7.16-7.13 (1H, m), 7.22 (1H, m), 7.46, 7.50 (total1H,

s), 7. 56-7. 64 (2H), 9. 59, 9. 62 (total1H, s).

[実施例167] (±) -c i s -N  $^1$  (またはN  $^2$ ) - [(5 - 0 -

実施例 2 と同様の方法で、( $\pm$ )-c i s  $-N^1$ (または $N^2$ )-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4,4-(1,2-エチレンジオキシ)-1,2-シクロヘキサンジアミンと <math>5-メチルー4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 69-1. 87 (6H, m), 2. 31 (1H, m), 2. 47 (3H, s), 2. 73 (1H, m), 2. 86 (2H, m), 3. 58 (1H, d, J=15. 4Hz), 3. 72 (1H, d, J=15. 4Hz), 3. 91 (1H, m), 3. 99 (4H, s), 4. 38 (1H, m), 6. 86 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 19 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 30 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 38 (1H, d, J=7. 3Hz), 7. 62 (1H, d, J=2. 0Hz), 9. 15 (1H, s).

[実施例168]  $(\pm)$  -c is  $-N^2$   $(またはN^1)$  - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] <math>-4, 4-(1,  $2-エチレンジオキシ) <math>-N^1$   $(またはN^2)$  - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ <math>[5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン

実施例 2 と同様の方法で、( $\pm$ ) - c i s - N  $^2$  (またはN  $^1$ ) - [(5 - 0

ロロインドールー2ーイル)カルボニル]-4,4-(1,2-エチレンジオキシ)-1,2-シクロヘキサンジアミンと5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩から標題 化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>) δ: 1. 71-1. 93 (5H, m), 2. 07 (1H, m), 2. 45 (1H, m), 2. 47 (3H, s), 2. 72 (1H, m), 2. 86 (2H, m), 3. 59 (1H, d, J=15. 4Hz), 3. 72 (1H, d, J=15. 4Hz), 3. 98 (4H, s), 4. 05 (1H, m), 4. 16 (1H, m), 4. 25 (1H, m), 6. 85 (1H, s), 7. 18 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 34 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 39 (1H, d, J=7. 1Hz), 7. 61 (1H, s), 9. 47 (1H, s).

(237mg) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(189mg)を加え、4時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウムを加え、酢酸エチルでおよび酢酸エチルとテトラヒドロフランの混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール= $97:3\rightarrow 4:1$ )で精製し、( $\pm$ ) -c is-N $^1$ ( $\pm$ c is-N $^2$ ) -[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-メトキシイミノ-1, 2-シクロヘキサンジアミン(368mg)および( $\pm$ ) -c is-N $^2$ ( $\pm$ c is-N $^3$ ) -[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-メトキシイミノ-1, 2-シクロヘキサンジアミン(300mg)を得た。

2) 上記の反応で得られた( $\pm$ ) -c i s  $-N^1$ (または $N^2$ )  $-[(5-\rho_D D_D + 2)]$   $-[(5-\rho_D D_D + 2)]$ 

 $^{1}$ H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) $\delta$ : 1. 84-2. 00(3H, m), 2. 26-2. 56(3H, m), 2. 46(3H, s), 2. 81(4H, m), 3. 57(1H, q, J=15. 4Hz), 3. 70(1H, q, J=15. 4Hz), 3. 84, 3. 85(total3H, s), 4. 11(1H, m), 4. 28(1H, m), 6. 84(1H, s), 7. 17(1H, d, J=8. 8Hz), 7. 27(1H, d, J=8. 8Hz), 7. 46(2H, m), 7. 56(1H, m), 9. 42, 9. 55(total1H, s). [実施例170](1R\*, 2S\*) $-N^{1}$ (または $N^{2}$ )-[(5-クロロインドールー2ーイル)カルボニル]-4ーヒドロキシー $N^{2}$ (または $N^{1}$ )ー [(5ーメチルー4、5、6、7ーテトラヒドロチアゾロ [5、4ーc] ピリジ

PCT/JP01/02945

WO 01/74774

2-2-7ル)カルボニル] -1, 2-2クロヘキサンジアミン(立体異性体 A)

- 1)実施例169の1)と同様の方法で、( $1R^*$ ,  $2S^*$ ) $-N^1$ ,  $N^2$ -ビス (tert-ブトキシカルボニル)-4-(tert-ブチルジフェニルシリル オキシ)-1, 2-シクロヘキサンジアミン(立体異性体A)のtert-ブトキシカルボニル基を除去したのち、5-クロロインドール-2-カルボン酸と反応させることにより、( $1R^*$ ,  $2S^*$ )-4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) $-N^1$ (または $N^2$ )-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン(立体異性体A)および( $1R^*$ ,  $2S^*$ )-4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) $-N^2$ (または $N^1$ )-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン(立体異性体A)を得た。
- 2)上記の反応で得られた( $1R^*$ ,  $2S^*$ )-4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) $-N^1$ (または $N^2$ )-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン(立体異性体A)と5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩から、実施例2と同様の方法で、( $1R^*$ ,  $2S^*$ )-4 (tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) $-N^1$ (または $N^2$ )-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル $]-N^2$ (または $N^1$ )-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン(立体異性体A)を得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.06$  (9H, s), 1.58 (1H, m), 1.87 (1H, m), 2.21 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.51 (2H, d, J=7.6Hz), 2.72 (1H, m), 3.56 (1H, s), 3.57 (1H, d, J=15.3Hz), 3.72 (1H, d, J

= 15. 3Hz), 3. 76 (1H, m), 3. 92 (1H, m), 6. 78 (1H, s), 7. 17 (1H, dd, J=2. 0, 8. 8Hz), 7. 40 (7H, m), 7. 59 (1H, s), 7. 66 (6H, m), 9. 30 (1H, s).

3)上記の反応で得られた化合物から、実施例69の3)と同様の方法で標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 28 (2H, m), 1. 45-1. 6 4 (2H, m), 1. 86 (1H, d, J=9. 0Hz), 2. 02 (1H, m), 2. 33 (3H, s), 2. 69 (2H, m), 2. 77 (2H, m), 3. 54 (1H, d, J=15. 6Hz), 3. 62 (1H, d, J=15. 6Hz), 3. 99 (2H, m), 4. 78 (1H, d, J=4. 2Hz), 7. 00 (1H, s), 7. 14 (1H, dd, J=2. 0, 8. 8Hz), 7. 38 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 66 (1H, s), 8. 20 (1H, d, J=7. 8Hz), 8. 54 (1H, d, J=7. 8Hz), 11. 69 (1H, s).

[実施例171] (1 $R^*$ ,  $2S^*$ )  $-N^2$  (または $N^1$ ) - [(5-クロロインドールー2-イル) カルボニル] -4ーヒドロキシー $N^1$  (または $N^2$ ) - [(5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジンー2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン(立体異性体B)

1) 実施例169の1) と同様の方法で、(1R\*, 2S\*)-4-アセトキシ $-N^1$ ,  $N^2-$ ビス(tert-ブトキシカルボニル)-1, 2-シクロヘキサンジアミン(立体異性体B)のtert-ブトキシカルボニル基を除去したのち、5-クロロインドールー2-カルボン酸と反応させた後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、(1R\*, 2S\*)-4-アセトキシ $-N^1$ (または $N^2$ )-[(5-クロロインドールー2-イル)カルボニル] -1, 2-シクロ

ヘキサンジアミン(立体異性体B) および(1R\*, 2S\*) -4-アセトキシ  $-N^2$ (または $N^1$ ) - [(5-クロロインドールー2-イル)カルボニル] -1、2-シクロヘキサンジアミン(立体異性体B)を得た。

2)上記の反応で得られた( $1R^*$ ,  $2S^*$ )-4-Pセトキシ $-N^2$ (または $N^1$ )-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン(立体異性体B)と5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩から、実施例2と同様な方法で、( $1R^*$ ,  $2S^*$ )-4-アセトキシ $-N^2$ (または $N^1$ )-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル] $-N^1$ (または $N^2$ )-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン(立体異性体B)を得た。

 $^{1}H-NMR$  (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta:1.$  74 (2H, m), 2. 09 (2H, m), 2. 11 (3H, s), 2. 29 (2H, m), 2. 47 (3H, s), 2. 73 (1H, m), 2. 84 (3H, m), 3. 59 (1H, d, J=15.4Hz), 3. 72 (1H, d, J=15.4Hz), 3. 89 (1H, m), 4. 41 (1H, m), 5. 24 (1H, s), 6. 87 (1H, s), 7. 20 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7. 26 (1H), 7. 30 (1H, d, J=8.8Hz), 7. 43 (1H, d, J=6.8Hz), 7. 64 (1H, s), 9. 13 (1H, s).

3)上記の生成物(82mg)をテトラヒドロフラン(2m1)-メタノール(2m1)に溶解し、1規定水酸化リチウム(232m1)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さを分取

MS (ESI)  $m/z : 530 (M+H)^{+}$ .

し、標題化合物(53mg)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 75 (4H, m), 1. 92 (3H, m), 2. 15 (1H, m), 2. 23 (1H, m), 2. 46 (3H, s), 2. 72 (1H, m), 2. 85 (2H, m), 3. 58 (1H, d, J=15.6Hz), 3. 70 (1H, d, J=15.6Hz), 4. 33 (1H, s), 3. 93 (1H, m), 4. 56 (1H, m), 6. 89 (1H, d, J=2.0Hz), 7. 18 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 27 (1H), 7. 31 (1H, d, J=8.8Hz), 7. 46 (1H, d, J=7.1Hz), 7. 58 (1H, s), 9. 16 (1H, s).

[実施例172]  $(1R^*, 2S^*)$   $-N^1$  (または $N^2$ ) -[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] <math>-4-ヒドロキシー4-メチルー $N^2$  (または $N^1$ ) -[(5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-イル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン (異性体A1) および  $(1R^*, 2S^*)-N^2$  (または $N^1$ ) -[(5-クロロインドールー2-イル) カルボニル]-4-ヒドロキシー4-メチルー $N^1$  (または $N^2$ ) -[(5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-イル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン (異性体A2)

実施例2と同様の方法で、(1R\*, 2S\*) $-N^1-[$ (5-クロロインドール-2-イル)カルボニル] -4-ヒドロキシー4-メチルー1, 2-シクロヘキサンジアミン(異性体A)および(1R\*, 2S\*) $-N^2-[$ (5-クロロインドール-2-イル)カルボニル] -4-ヒドロキシー4-メチルー1, 2-シクロヘキサンジアミン(異性体A)の混合物に5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩を反応させて、標題化合物を得た。

## 異性体A1:

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.24$  (3H, s), 1.33-1.8

2 (4H, m), 2. 34 (3H, s), 2. 67-3. 64 (8H, m), 4. 06 (2H, br), 4. 67 (1H, br), 7. 02 (1H, s), 7. 13 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 38 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 66 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 23 (1H, br), 8. 59 (1H, d, J=8. 1Hz), 11. 73 (1H, br) MS (FAB) m/z: 502 (M+H) +.

## 異性体A2:

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta1$ . 25 (3H, s), 1. 33-1. 79 (4H, m), 2. 33 (3H, s), 2. 65-3. 63 (8H, m), 3. 88-3. 94 (1H, m), 4. 23 (1H, m), 4. 59 (1H, br), 7. 01 (1H, s), 7. 13 (1H, d, J=7. 8Hz), 7. 38 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 67 (1H, s), 8. 29 (1H, br), 8. 43 (1H, d, J=9. 3Hz), 11. 67 (1H, br) MS (FAB) m/z: 502 (M+H) +.

[実施例173]  $(1R*, 2S*) - N^1$  (または $N^2$ ) - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4-ヒドロキシ-4-メチル $-N^1$  (または $N^1$ ) - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-イル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン(異性体B)

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 16 (3H, s), 1. 24 (1H, br), 1. 39-1. 42 (1H, m), 1. 57-1. 79 (3H, m), 1. 92-1. 94 (1H, m), 2. 33 (3H, s), 2. 66-2. 78

(4H, m), 3. 53 (1H, d, J=15. 7Hz), 3. 60 (1H, d, J=15. 7Hz), 4. 01 (1H, br), 4. 32 (1H, br), 7. 04 (1H, s), 7. 13 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 37 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 65 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 24 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 28 (1H, d, J=9. 0Hz). 11. 65 (1H, br)

MS (FAB)  $m/z : 502 (M+H)^{+}$ .

[実施例174]  $(1R^*, 2S^*)$   $-N^1$ -[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4-ヒドロキシメチル- $N^2$ -[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン(立体異性体A)

- 1)参考例30と同様な方法で、(1R\*, 2S\*)-4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-1, 2-シクロヘキサンジアミン(立体異性体A)および5-クロロインドール-2-カルボン酸から、(1R\*, 2S\*)-4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-N $^1-$ [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン(立体異性体A)を得た。
- 2) 上記の反応で得られた化合物と5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジンー2-カルボン酸 リチウム塩から、実施例2 と同様な方法で、  $(1 R^*, 2 S^*) 4-$  (t e r t -ブチルジフェニルシリルオキシメチル)  $-N^1-$  [(5-クロロインドールー2-イル) カルボニル]

 $-N^2-[(5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジンー2ーイル)カルボニル] <math>-1$ , 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩(立体異性体A)を得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.04$  (9H, s), 1.23-2.0 7 (7H, m), 2.35 (3H, s), 2.73-2.89 (4H, m), 3.58-3.59 (2H, m), 3.63 (2H, br. s), 4.20 (1H, m), 4.31 (1H, br. s), 7.16 (1H, s), 7.19 (1H, dd, J=8.8, 1.2Hz), 7.42-7.46 (6H, m), 7.63-7.65 (4H, m), 7.69 (1H, br. s), 7.88 (1H, d, J=6.6Hz), 7.95 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=8.5Hz).11.82 (1H, s)

MS (FAB) m/z : 741 (M+H) +.

3) 実施例69の3) と同様の方法で、上記の生成物を処理して標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 21-1. 23 (1H, m), 1. 4 9-1. 72 (5H, m), 2. 00-2. 04 (1H, m), 2. 34 (3 H, s), 2. 67-2. 69 (2H, m), 2. 74-2. 75 (2H, m), 3. 62 (2H, s), 4. 10-4. 13 (2H, m), 4. 31 (1 H, br. s), 4. 53 (1H, m), 7. 17-7. 20 (2H, m), 7. 43 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 73 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 91 (1H, d, J=6. 9Hz), 8. 64 (1H, d, J=8. 6Hz). 11. 83 (1H, s)

MS (FAB)  $m/z : 502 (M+H)^{+}$ .

[実施例175]  $(1R^*, 2R^*, 4S^*)$   $-N^1$   $-[(5-クロロインドール - 2-イル) カルボニル] - 4-ヒドロキシメチル<math>-N^2$  -[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン<math>-2 -イル) カ

ルボニル] -1、2-シクロヘキサンジアミン

実施例118と同様にして、(1R\*, 2R\*, 4S\*)  $-N^2$  -(tert-v) -(v) -(

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1. 42-1. 90 (5H, m), 2. 0 7-2. 26 (3H, m), 2. 46 (3H, s), 2. 67-2. 95 (4 H, m), 3. 55-3. 80 (4H, m), 3. 80-3. 95 (1H, m), 4. 13-4. 25 (1H, m), 6. 84 (1H, br. s), 7. 1 7 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 23-7. 35 (2H, m), 7. 43 (1H, d, J=7. 2Hz), 7. 58 (1H, br. s), 9. 29 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 502 (M+H) +.

[実施例176] (1R, 2R, 4S)  $-N^1-[(5-\rho \Box \Box T) - N^2-1]$  (5 - クロロインドール-2 - イル) カルボニル] -4- にドロキシメチル $-N^2-1$  [(5 - メチル-4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン-2 - イル) カルボニル] -1, 2 - シクロヘキサンジアミン

実施例118と同様にして、(1R, 2R, 4S)  $-N^2$  -(tert-ブト キシカルボニル)  $-N^1$  -[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4-ヒドロキシメチル-1, 2-シクロヘキサンジアミンを飽和塩酸エタノール溶液で処理したのち、<math>5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩と縮合させて標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.42-1.90$  (5H, m), 2.0 7-2.26 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.67-2.95 (4H, m), 3.55-3.80 (4H, m), 3.80-3.95 (1H, m), 4.13-4.25 (1H, m), 6.84 (1H, br. s), 7.1 7 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.23-7.35 (2H, m), 7.43 (1H, d, J=7.2Hz), 7.58 (1H, br. s), 9.29 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z : 502 (M+H)^{+}$ .

[実施例177] (1R\*, 2S\*, 4R\*)  $-N^1-$  [(5-クロロインドール -2-イル) カルボニル] -4- <math>(1-ヒドロキシー1-メチルエチル $)-N^2-$  [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

実施例 2 と同様の方法で、(1 R\*, 2 S\*, 4 R\*) - N $^1$  - [(5 - 0 - 1 - - 1 -

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1. 17 (3H, s), 1. 20 (3H, s), 1. 24-2. 22 (7H, m), 3. 02 (3H, s), 3. 18-3. 41 (4H, m), 3. 52-3. 68 (2H, m), 4. 08-4. 21 (1H, m), 4. 50-4. 65 (1H, m), 6. 92 (1H, br. s), 7. 13-7. 19 (1H, m), 7. 39 (1H, br, J=8. 0H z), 7. 84-7. 93 (1H, m), 8. 22-8. 32 (1H, m). MS (FAB) m/z: 530 (M+H) +.

[実施例178]  $(1R*, 2S*, 4R*) - N^1 - [(5-クロロインドール - 2-イル) カルボニル] - 4-メトキシメチル<math>-N^2 - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン<math>-2-イル$ ) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン

実施例  $1\cdot 1$  8 と同様にして、(1 R\*, 2 S\*, 4 R\*) - N² - (t e r t - ブトキシカルボニル)- N¹ - [(5 - クロロインドール- 2 - イル)カルボニル] -4 - メトキシメチル- 1, 2 - シクロヘキサンジアミンを飽和塩酸エタノール溶液で処理したのち、5 - メチル- 4, 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ[5 , 4 - c] ピリジン- 2 - カルボン酸 リチウム塩と縮合させて標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 20-1. 38 (1H, m), 1. 50-1. 67 (2H, m), 1. 88-2. 03 (2H, m), 2. 03-2. 14 (1H, m), 2. 21-2. 32 (1H, m), 2. 53 (3H, s), 2. 75-2. 95 (2H, m), 3. 20-3. 35 (2H, m), 3. 37 (3H, s), 3. 71 and 3. 78 (each 1H, each d, J=11. 2Hz), 4. 04-4. 13 (1H, m), 4. 53-4. 62 (1H, m), 6. 85 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 19 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 33 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 54 (1H, d, J=7. 2Hz), 7. 63 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 07 (1H, d, J=5. 6Hz), 9. 49 (1H, br. s).

[実施例179]  $(1R^*, 2S^*, 4R^*, 5S^*)$   $-N^1-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4, 5-ジヒドロキシー<math>N^2-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩 および <math>(1R^*, 2S^*, 4S^*, 5R^*)$   $-N^1-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4, 5-ジヒドロキシ-<math>N^2-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩の混合物$ 

PCT/JP01/02945

(土) - c i s - N¹ - [(5 - クロロインドールー2 - イル) カルボニル] - N² - [(5 - メチルー4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジンー2 - イル) カルボニル] - 4 - シクロヘキセンー1, 2 - ジアミン(2.85g)をテトラヒドロフラン(10ml)、アセトン(10ml)および水(10ml)の混合溶媒に溶解し、四酸化オスミウム(31mg)、NーメチルモルホリンーNーオキシド(1.23g)を加え、室温で14時間攪拌した。反応液に四酸化オスミウム(16mg)およびNーメチルモルホリンーNーオキシド(613mg)を加え、40℃で5日間攪拌した。反応液を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=49:1 → 17:3)にて精製し、粗製のジオール体(811mg)を得た。このうち一部(200mg)を分取用薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=93:7)にて精製したのち、メタノールに溶かし1規定塩酸エタノール溶液を加え、標題化合物(811mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2. 02-1. 79 (3H, m), 2. 3 3 (3H, s), 2. 76-2. 64 (4H, m), 3. 57 (4H, m), 3. 82 (1H, br. s), 3. 96, 4. 13 (1H, m), 4. 32 (1H, m), 4. 49, 4. 52 (1H, each d, J=16. 4Hz), 4. 66, 4. 67 (1H, each d, J=17. 4Hz), 7. 0 2, 7. 06 (1H, each s), 7. 14 (1H, m), 7. 37, 7. 39 (1H, each s), 7. 66, 7. 67 (1H, each d, J=

2. 4Hz), 8. 18, 8. 28 (1H, each d, J=8. 5Hz), 8. 33, 8. 41 (1H, each d, J=8. 8Hz), 11. 67, 1 1. 71 (1H, each s).

[実施例180]  $(1R^*, 2S^*, 4R^*, 5S^*)$   $-N^1-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4, 5-ジアセトキシー<math>N^2-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミンおよび <math>(1R^*, 2S^*, 4S^*, 5R^*)$   $-N^1-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4, 5-ジアセトキシ-<math>N^2-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミンの混合物$ 

し、標題化合物(132mg)を淡黄色固体としてを得た。これをMeOH (2ml)に溶解し、1規定塩酸エタノール溶液(1ml)を加え、減圧下濃縮 し、塩酸塩とした。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 96 (4H, m), 2. 08 (3H, s), 2. 09 (3H, s), 2. 14 (3H, s), 2. 33 (3H, s), 2. 70 (4H, m), 4. 31 (1H, m), 4. 84 (1H, m), 5. 2 6 (1H, s), 7. 05 (1H, s), 7. 15 (1H, d, J=8. 5H z), 7. 38 (1H, d, J=8. 5Hz), 7. 68 (1H, s), 8. 4 9 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 54 (1H, d, J=8. 8Hz), 1 1. 71 (1H, s).

[実施例181] (1 $R^*$ , 2 $S^*$ , 4 $R^*$ , 5 $S^*$ ) -4, 5-カルボニルジオキシ-N $^1$ - [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N $^2$ - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩 および(1 $R^*$ , 2 $S^*$ , 4 $S^*$ , 5 $R^*$ )-4, 5-カルボニルジオキシ-N $^1$ - [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-N $^2$ - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

 $(1R^*, 2S^*, 4R^*, 5S^*) - N^1 - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - 4, 5-ジヒドロキシ-N^2 - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニ$ 

ル] -1, 2-シクロヘキサンジアミンおよび(1R\*, 2S\*, 4S\*, 5R\*)  $-N^1-$  [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4, 5 -ジヒドロキシ $-N^2-$  [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ビリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミンの混合物(253mg)、N, N' -カルボニルジイミダゾール(122mg)をテトラヒドロフラン(6m1)に溶解し、室温にて一晩攪拌したのち、N, N' -カルボニルジイミダゾール(122mg)を追加し60℃で10時間攪拌した。さらにN, N' -カルボニルジイミダゾール(81mg)を加え一晩攪拌し、反応液を濃縮した。残さに水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さを分取用薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=19:1)で精製し、立体異性体を分離した。それぞれをメタノールおよびテトラヒドロフランに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液を加え、標題で示した一方の化合物(立体異性体A)(91mg)および標題で示した他方の化合物(立体異性体B)(93mg)を無色粉末として得た。

#### 立体異性体A:

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2. 08 (2H, m), 2. 34 (2H, m), 2. 88 (3H, s), 3. 11 (2H, m), 3. 68 (1H, m), 3. 73 (1H, d, J=16.7Hz), 4. 02 (1H, m), 4. 37 (1H, m), 5. 02 (1H, s), 5. 08 (1H, m), 7. 01 (1H, s), 7. 15 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7. 38 (1H, d, J=8.8Hz), 7. 69 (1H, d, J=1.7Hz), 8. 41 (1H, d, J=8.6Hz), 8. 83 (1H, d, J=8.8Hz), 11. 75 (1H, s).

#### 立体異性体B:

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.85$  (1H, m), 2.22 (1H,

m), 2. 33 (2H, m), 2. 87 (3H, s), 3. 10 (2H, m), 3. 53 (2H, m), 3. 72 (1H, d, J=17. 9Hz), 4. 23 (1H, m), 4. 49 (1H, m), 5. 03 (1H, br. s), 5. 08 (1H, m), 7. 00 (1H, s), 7. 15 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 37 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 69 (1H, s), 8. 42 (1H, d, J=7. 8Hz), 8. 85 (1H, d, J=8. 3Hz), 11. 74 (1H, s).

[実施例182] (1R\*, 2S\*, 4R\*, 5S\*)  $-N^1-$  [(5-クロロインドールー2-イル) カルボニル] -4, 5-イソプロピリデンジオキシ $-N^2-$  [(5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミンおよび (1R\*, 2S\*, 4S\*, 5R\*)  $-N^1-$  [(5-クロロインドールー2-イル) カルボニル] -4, 5-イソプロピリデンジオキシ-N $^2-$  [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン

リチウム塩を反応させて、標題化合物を得た。

## 一方の化合物:

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 39 (3H, s), 1. 58 (3H, s), 1. 78 (1H, m), 1. 90 (1H, m), 2. 27 (1H, m), 2. 46 (3H, s), 2. 84-2. 69 (5H, m), 3. 58 (1H, d, J=15. 6Hz), 3. 70 (1H, d, J=15. 6Hz), 4. 10 (1H, m), 4. 29 (1H, m), 4. 35 (2H, br. s), 6. 81 (1H, s), 7. 17 (1H, dd, J=8. 5, 2. 0Hz), 7. 26 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 36 (1H, d, J=8. 5Hz), 7. 40 (1H, s), 7. 57 (1H, s), 9. 70 (1H, s).

### 他方の化合物:

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 37 (3H, s), 1. 56 (3H, s), 1. 83 (2H, m), 1. 93 (1H, dt, J=11. 3, 3. 9H z), 2. 45 (2H, m), 2. 46 (3H, s), 2. 72 (1H, m), 2. 82 (3H, m), 3. 58 (1H, d, J=15. 4Hz), 3. 70 (1H, d, J=15. 4Hz), 3. 98 (1H, m), 4. 32 (1H, m), 4. 37 (1H, br. s), 4. 45 (1H, s), 6. 84 (1H, s), 7. 18 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 30 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 43 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 59 (1H, s), 9. 33 (1H, s).

[実施例183]  $(1R^*, 2S^*, 4R^*, 5S^*)$   $-N^1-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4, 5-ジメトキシー<math>N^2-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩 および <math>(1R^*, 2S^*, 4S^*, 5R^*)$   $-N^1-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4, 5-ジメトキシー<math>N^2-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラ$ 

ヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルポニル] -1, 2-シ クロヘキサンジアミン 塩酸塩

(1 R\*, 2 S\*, 4 R\*, 5 S\*) -4, 5-3以トキシー1, 2-3クロへキサンジアミン 塩酸塩と (1 R\*, 2 S\*, 4 S\*, 5 R\*) -4, 5-3以トキシー1, 2-3クロへキサンジアミン 塩酸塩の混合物 (6 5 4 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (5 0 m 1) に懸濁し、トリエチルアミン (1. 1 0 m 1) および5 - クロロインドールー 2- カルボン酸 p- 二トロフェニルエステル (9 2 0 mg) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を減圧下溶媒留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール:ジクロロメタン=1:9) で精製し、 (1 R\*, 2 S\*, 4 R\*, 5 S\*) - N¹- [(5 - クロロインドールー2 - イル) カルボニル] - 4, 5 - ジメトキシー1, 2- シクロヘキサンジアミンと (1 R\*, 2 S\*, 4 S\*, 5 R\*) - N¹- [(5 - クロロインドールー2 - イル) カルボニル] - 4, 5 - ジメトキシー1, 2- シクロヘキサンジアミンの混合物 (3 3 0 mg) を淡黄色 粉末として得た。

実施例 2 と同様にして、上記の生成物と 5 - メチルー 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c ] ピリジンー 2 - カルボン酸 リチウム塩から得た生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離し、標題化合物を得た。

### 一方の化合物:

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.$  52-1. 63 (1H, m), 1. 8

5-2. 20 (3H, m), 2. 88 (3H, br. s), 3. 10 (2H, br. s), 3. 25-3. 50 (8H, m), 3. 60-3. 72 (1H, br), 3. 75 (1H, br. s), 3. 95-4. 10 (1H, m), 4. 20-4. 72 (3H, m), 7. 02 (1H, s), 7. 14 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 37 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 68 (1H, s), 8. 30 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 73 (1H, d, J=8. 8Hz), 11. 00-11. 30 (1H, br), 11. 74 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z : 532 (M+H)^{+}$ .

### 他方の化合物:

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 63-1. 77 (1H, m), 1. 8 2-2. 02 (2H, m), 2. 05-2. 18 (1H, m), 2. 86 (3 H, br. s), 2. 95-3. 80 (12H, m), 4. 10-4. 70 (4 H, m), 7. 07 (1H, s), 7. 14 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0 Hz), 7. 37 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 67 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 45 (1H, d, J=8. 1Hz), 8. 57 (1H, d, J=8. 6Hz), 11. 30-11. 65 (1H, br), 11. 70 (1 H, br. s).

MS (FAB) m/z : 532 (M+H) +.

[実施例184]  $(1R*, 2S*, 4R*) - N^1 - [(5-クロロインドール - 2-イル) カルボニル] - 4-メタンスルホニルアミノメチル<math>-N^2 - [(5-2) - 2]$  (5 - メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2 - イル) カルボニル-1, 2-シクロヘキサンジアミン

シカルボニル)  $-N^1-[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -$ 1. 2-シクロヘキサンジアミン(437mg)をエタノール(5ml)に溶解 し、室温にて4規定塩酸ジオキサン溶液(5m1)を加え、13時間攪拌した。 溶媒を留去し、残さをN、Nージメチルホルムアミド(10ml)に溶かし、ト リエチルアミン(0.7ml)、5-メチルー4、5、6、7-テトラヒドロチ アゾロ「5、4-c] ピリジン-2-カルポン酸 リチウム塩(300mg)、 1-Eドロキシベンゾトリアゾール1水和物(162mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド 塩酸塩 ( 2 3 0 m g ) を加 え、13時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮し、水を加え、クロロホルムで抽出 し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄したのち、 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラ ムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=97:3)で精製し、 N-2-7ル) カルポニル]  $-N^2-[(5-3)$ ヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シ クロヘキサンジアミン(330mg)を淡黄色固体として得た。  $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.$  15-2. 08 (7H, m), 2. 3 3(3H, s), 2.34-2.95(6H, m), 3.64(2H, s), 4. 05-4. 17 (1H, m), 4. 36-4. 47 (1H, m), 7. 02 (1H, s), 7. 15 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 40

(1H, d, J=8.8Hz), 7.67 (1H, d, J=2.0Hz), 8. 02 (1H, d, J=7.6Hz), 8.44 (1H, d, J=7.6Hz), 11.8 (1H, s).

- 2) 上記の反応で得た化合物(300mg)をエタノール(8m1)に溶解し、触媒量の10%パラジウム炭素を加え、水素気流下室温にて168時間撹拌した。不溶物をろ過し、溶媒を留去し粗製の(1 $R^*$ , 2 $S^*$ , 4 $R^*$ )-4-Pミノメチルー $N^1$  [(5-クロロインドールー2-イル)カルボニル]  $-N^2$  [(5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジンー2-イル)カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン(150mg)を得た。
- 3) 上記の生成物(150mg)をクロロホルム(6m1)に溶解し、氷冷下トリエチルアミン(0.2m1)、メタンスルホニルクロリド(0.035m1)を加え、13時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮し、水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=24:1)で精製し、標題化合物(56mg)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 18-1. 34 (2H, m), 1. 50-1. 75 (4H, m), 1. 90-2. 30 (4H, m), 2. 53 (3H, s), 2. 78-2. 90 (2H, m), 2. 90-3. 05 (6H, m), 3. 20-3. 30 (1H, m), 3. 68-3. 81 (2H, m), 3. 98-4. 08 (1H, m), 4. 54-4. 62 (1H, m), 6. 10-6. 19 (1H, m), 6. 86 (1H, s), 7. 19 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 35 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 52 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 62 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 21 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 62 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 21 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 62 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 21 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 62 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 21 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 62 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 21 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 62 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 21 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 62 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 21 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 62 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 21 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 62 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 21 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 62 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 21 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 62 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 21 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 62 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 21 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 62 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 21 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 62 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 21 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 62 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 21 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 62 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 21 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 62 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 21 (1H, d, J=7. 6Hz), 9. 21 (1H, d, J=7. 6Hz),

d. J = 5.6 Hz), 9.89 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z : 579 (M+H)^{+}$ .

[実施例185] (1 $R^*$ , 2 $S^*$ , 4 $R^*$ )  $-N^1-[$ (5-クロロインドール -2-イル) カルボニル] -4-(N,  $N-ジメチルアミノメチル) <math>-N^2-[$ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン トリフルオロ酢酸塩

実施例45と同様の方法で、(1R\*, 2S\*, 4R\*)-4-アミノメチルー $N^1-$  [(5-クロロインドールー2-イル)カルボニル] $-N^2-$  [(5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジンー2-イル)カルボニル]-1, 2-シクロヘキサンジアミンとホルマリンから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 15-2. 22 (7H, m), 2. 4 0-2. 65 (2H, m), 2. 68-2. 85 (6H, m), 2. 92-3. 08 (5H, m), 3. 10-3. 18 (2H, m), 4. 08-4. 20 (1 H, m), 4. 35-4. 51 (2H, m), 7. 04 (1H, s), 7. 14 -7. 20 (1H, m), 7. 41 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 67 (1H, s), 8. 25-8. 42 (2H, m), 9. 11 (1H, br. s), 9. 89 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z : 529 (M+H)^{+}$ .

[実施例186]  $(1R*, 2S*) - N^2$  (または $N^1$ ) - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -4-[1-(エトキシカルボニル) シクロプ

ロパン-1-イル] アミノ $-N^1$ (または $N^2$ )-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン<math>-2-イル)カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン(立体異性体A)

実施例 2 と同様の方法で、( $1R^*$ ,  $2S^*$ )  $-N^2$ (または $N^1$ ) - [(5-クロロインドールー2ーイル)カルボニル] -4- [1-(xトキシカルボニル)シクロプロパンー1-イル〕アミノー1, 2-シクロヘキサンジアミン(立体異性体A)と5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジンー2-カルボン酸 リチウム塩から標題化合物を得た。  $^1H-NMR$ ( $DMSO-d_6$ ) $\delta$ : 0. 93(1H, m), 1. 05-1. 30(6H, m), 1. 45-2. 10(6H, m), 2. 33(3H, s), 2. 65-2. 85(5H, m), 3. 30-3. 40(1H, m), 3. 54(1H, d, J=15. 9Hz), 3. 62(1H, d, J=15. 9Hz), 4. 00-4. 15(3H, m), 4. 25(1H, m), 7. 06(1H, s), 7. 14(1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 38(1H, d, J=8. 8Hz), 7. 65(1H, d, J=2. 0Hz), 8. 28(1H, d, J=9. 0Hz), 8. 32(1H, d, J=8. 5Hz), 11. 67(1H, s).

MS (FAB)  $m/z:599 (M+H)^{+}$ .

[実施例187]  $(1R*, 2S*) - 4 - (tert-プトキシカルボニルアミノ) <math>-N^1 - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - N^2 - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ <math>[5, 4-c]$  ピリジ

PCT/JP01/02945 WO 01/74774

ン-2-7ル)カルボニル]-1.2-シクロヘキサンジアミン(異性体B)お よび  $(1R^*, 2S^*)$  - 4 -  $(tert-プトキシカルボニルアミノ) - N^2$ -[(5-2)000インドールー2ーイル)カルボニル $]-N^{1}-[(5-3)$ 4.5.6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c] ピリジン-2-イル)カ ルポニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン(異性体B)

ージアジドシクロヘキサン(立体異性体B)(1.79g)をテトラヒドロフラ ン (36m1) に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.40g) を加えて、水素 気流下室温にて20時間攪拌した。触媒をろ去したのち、ろ液を減圧下濃縮し、 残さをN. Nージメチルホルムアミド(36m1)に溶解し、5ークロロインド ールー2-カルボン酸 p-ニトロフェノールエステル(2.02g)を加えて 16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルと水を加えて不溶物を濾取 し、酢酸エチルで洗浄して粗製の(1R\*, 2S\*)-4-(tert-プトキ シカルボニルアミノ)  $-N^1$  (または $N^2$ ) -[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン(異性体B1) (1.49g)を無色固体として得た。ろ液の有機層を水洗し、無水硫酸ナトリ ウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィ -(ジクロロメタン: メタノール=30:1→10:1) で精製し、(1R\*,  $2S^*)$   $-4-(tert-\vec{J})+3$ 「(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-1,2-シクロヘキサン ジアミン(異性体B2)(0.37g)を褐色アモルファス固体として得た。

テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸リチウム塩から標題化合物の一方を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 25-1. 50 (1H, m), 1. 3 7 (9H, s), 1. 50-1. 65 (1H, m), 1. 75-2. 20 (4 H, m), 2. 37 (3H, s), 2. 70-3. 00 (4H, m), 3. 60 -3. 80 (3H, m), 4. 13 (1H, m), 4. 43 (1H, m), 6. 92 (1H, d, J=7. 1Hz), 7. 05 (1H, s), 7. 17 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2Hz), 7. 41 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 69 (1H, s), 8. 15 (1H, d, J=7. 8Hz), 8. 37 (1H, d, J=7. 1Hz), 11. 78 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 587 (M+H)^{+}$ .

また、同様の方法で、上記の異性体B2から他方の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 15-1. 30 (1H, m), 1. 3 5 (9H, s), 1. 45-1. 60 (1H, m), 1. 65-1. 75 (1 H, m), 1. 85-1. 95 (1H, m), 2. 05-2. 20 (2H, m), 2. 34 (3H, s), 2. 65-2. 85 (4H, m), 3. 55-3. 70 (3H, m), 4. 09 (1H, m), 4. 40 (1H, m), 6. 8 0 (1H, d, J=7. 3Hz), 7. 15-7. 25 (2H, m), 7. 43 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 73 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 05 (1H, d, J=6. 6Hz), 8. 51 (1H, d, J=8. 8Hz), 11. 82 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 587 (M+H)^{+}$ .

 $(1R^*, 2S^*)$  -4- (tert-ブトキシカルボニルアミノ)  $-N^1$   $(またはN^2)$  - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]  $-N^2$   $(またはN^1)$  - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン <math>(立体異性体B) (1.11g) をジクロロメタン (20m1) に懸濁し、飽和塩酸エタノール (20m1) を加えて室温にて2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残さをゲルろ過 (Sephadex LH-20, メタノール) で精製し、標題化合物 (1.05g) を黄色アモルファス固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 55-1. 65 (1H, m), 1. 75-1. 90 (2H, m), 1. 95-2. 20 (2H, m), 2. 20-2. 40 (1H, m), 2. 90 (3H, s), 3. 10-3. 20 (1H, m), 3. 20-3. 50 (3H, m), 3. 65-3. 75 (1H, m), 4. 10-4. 20 (1H, m), 4. 35-4. 50 (1H, m), 4. 55-4. 65 (1H, m), 4. 65-4. 75 (1H, m), 7. 07 (1H, s), 7. 17 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 42 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 69 (1H, s), 8. 05-8. 30 (3H, br), 8. 40-8. 50 (2H, m), 11. 70-11. 90 (2H, m). MS (FAB) m/z: 487 (M+H) +.

[実施例189]  $(1R*, 2S*) - N^1$  (または $N^2$ ) - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] - 4-メタンスルホニルアミノー $N^2$  (または $N^1$ ) - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 1, 2-シクロヘキサンジアミン(立

#### 体異性体B)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 40-1. 55 (1H, m), 1. 6 5-1. 85 (2H, m), 1. 90-2. 05 (2H, m), 2. 15-2. 25 (1H, m), 2. 41 (3H, s), 2. 75-2. 95 (4H, m), 2. 92 (3H, s), 3. 55-3. 80 (3H, m), 4. 10-4. 20 (1H, m), 4. 45-4. 55 (1H, m), 7. 08 (1H, s), 7. 15-7. 20 (2H, m), 7. 41 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 6 9 (1H, s), 8. 27 (1H, d, J=7. 3Hz), 8. 33 (1H, d, J=8. 1Hz), 11. 77 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 565 (M+H)^{+}$ .

[実施例190] (1 $R^*$ , 2 $S^*$ ) -4-アセチルアミノ $-N^1$  (または $N^2$ ) - [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル]  $-N^2$  (または $N^1$ ) - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン(立体異性体 B)

 $(1R^*, 2S^*) - 4 - 7 \le J - N^1$  ( $\pm k \times N^2$ ) - [  $(5 - \rho + D + J + N^2)$  | ( $5 - \rho + J + N^2 \times N^2$ )  $-\mathcal{N}-2$   $-\mathcal{N}$   $-\mathcal{N}$  -5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボ ニル - 1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩(立体異性体B)(0.20 g) をジクロロメタン (7m1) に懸濁し、トリエチルアミン (0.16m1) および無水酢酸 (34μ1) を加えて室温にて20時間攪拌した。 反応液にジク ロロメタンおよび水酸化ナトリウム水溶液を加えて不溶物を濾取した。濾液の有 機層を分離して無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を減圧留去し、残さを シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=15:1 →10:1) で精製し、標題化合物(0.12g) を無色固体として得た。  $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.35-1.50$  (1H, m), 1.5 5-1.70 (1H, m), 1.80 (3H, s), 1.80-2.05 (3H, m), 2. 05-2. 20 (1H, m), 2. 47 (3H, s), 2. 80 -3.00(4H, m), 3.75-4.00(3H, m), 4.15-4.30 (1H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7. 17 (1H, dd, J=8. 8, 1. 0Hz), 7. 41 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 69 (1H, s), 7. 89 (1H, d, J=7. 3H

z), 8. 24 (1H, d, J=8. 1Hz), 8. 31 (1H, d, J=7. 3Hz), 11. 77 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 528 (M+H)^{+}$ .

[実施例191]  $(1S, 2R, 4S) - N^1 - [(5-クロロインドール-2-1)]$   $(1S, 2R, 4S) - N^1 - [(5-Dロロインドール-2-1)]$   $(1S, 2R, 4S) - N^1 - [(5-DDロインドール-2-1)]$   $(1S, 2R, 4S) - N^1 - [(5-DDロインドール-2-1)]$   $(1S, 2R, 4S) - N^1 - [(5-DDロインドール-2-1)]$   $(1S, 4R, 4S) - N^1 - [(5-DDロインドール-2-1)]$   $(1S, 4R, 4S) - N^1 - [(5-DDロインドール-2-1)]$   $(1S, 4R, 4S) - N^1 - [(5-DDロインドール-2-1)]$  (1S, 4R, 4S) - [(5-DDロインドール-2-1)] (1S, 4R, 4S) - [(5-DDUA)] (1S, 4R, 4S) - [(5-DDUA)]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 57-1. 91 (4H, m), 1. 9 6-2. 00 (1H, m), 2. 10-2. 21 (1H, m), 2. 92 (3 H, s), 2. 93-3. 03 (2H, m), 3. 08 (3H, s), 3. 10 -3. 28 (2H, m), 4. 16-4. 19 (1H, m), 4. 50-4. 52 (1H, m), 4. 69 (1H, br. s), 7. 06 (s, 1H), 7. 17 (1H, dd, J=1. 5, 8. 8Hz), 7. 42 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 70 (1H, s), 8. 33 (1H, br. s), 8. 41 (1H, d, J=7. 8Hz), 11. 81 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z : 559 (M+H)^{+}$ .

[実施例192]  $(1 S, 2 R, 4 S) - N^1 - [(5-クロロインドール-2$  - イル) カルボニル]  $-4 - (N^2, N^2 - ジメチルカルバゾイル) - N^2 - [(5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩$ 

 $^{1}H-NMR$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta:1.49-1.54$  (1H, m), 1.7 6-1.81 (2H, m), 1.89-1.93 (2H, m), 2.07-2.17 (1H, m), 2.33-3.60 (14H, m), 4.15-4.19

(1H, m), 4. 40-4. 47 (2H, m), 4. 70-4. 72 (1H, m), 7. 04 (1H, s), 7. 17 (1H, dd, J=2. 0, 8. 5Hz), 7. 42 (1H, d, J=8. 5Hz), 7. 70 (1H, s), 8. 17-8. 22 (1H, m), 8. 41-8. 43 (1H, m), 11. 80 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z: 558 (M+H) +.

[実施例193]  $(1S, 2R, 4S) - N^1 - [(6-クロロキノリン-2-イル) カルボニル] - 4 - (<math>N$ , N-ジメチルカルバモイル)  $-N^2 - [(5-4) - 4]$  (5, 6, 7- 7) (5, 4- 6] ピリジン- 2-イル) カルボニル] (5, 4- 6] 塩酸塩

実施例118と同様の方法で(1S, 2R, 4S)  $-N^2$ -(tert-ブトキシカルボニル) $-N^1$ - [(6-クロロキノリン-2-イル)カルボニル] -4- (N, N-ジメチルカルバモイル)-1, 2-シクロヘキサンジアミンを飽和塩酸エタノール溶液で処理したのち、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩と縮合させて標題化合物を得た。

 $^{1}H-NMR$  (DMSO- $d_{6}$ )  $\delta:1.45-1.60$  (1H, m), 1.7 5-1.90 (3H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.00-2. 20 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.10-3.30 (5H, m), 3.56 (1H, br), 4.10-4.20 (1H, m), 4.40-4.70 (2H, m), 7.88

(2 H, s), 8. 15 (1 H, d, J=8.6 Hz), 8. 22 (1 H, s), 8. 52 (1 H, d, J=8.6 Hz), 8. 72 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8. 89 (1 H, d, J=8.3 Hz).

MS (FAB) m/z: 555 (M+H) +.

[実施例194] (1S, 2R, 4S)  $-N^1-$  [(5-クロロー4-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] -4- (N, N-ジメチルカルバモイル)  $-N^2-$  [(5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -1, 2-シクロヘキサンジアミン 塩酸塩

1)参考例159と同様の方法で(1S, 2R, 4S) $-N^2-$ (tert-ブトキシカルボニル)-4-(N, N-ジメチルカルバモイル)-1, 2-シクロヘキサンジアミンおよび5-クロロ-4-フルオロインドール-2-カルボン酸から(1S, 2R, 4S) $-N^2-$ (tert-ブトキシカルボニル) $-N^1-$ [(6-クロロ-4-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]-4-(N, N-ジメチルカルバモイル)-1, 2-シクロヘキサンジアミンを得た。2)実施例118と同様の方法で(1S, 2R, 4S) $-N^2-$ (tert-ブトキシカルボニル) $-N^1-$ [(6-クロロ-4-フルオロインドール-2-イル)カルボニル) $-N^1-$ [(6-クロロ-4-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]-4-(N, N-ジメチルカルバモイル)-1, 2-シクロヘキサンジアミンを4規定塩酸ジオキサン溶液で処理したのち、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸リチウム塩と縮合させて標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1. 24-1. 98 (6H, m), 2. 3 3-3. 33 (6H, m), 2. 81 (3H, s), 2. 90 (3H, s), 2. 99 (3H, s), 4. 12 (1H, br. s), 4. 30-4. 70 (1 H, m), 4. 60 (1H, br. s), 7. 21 (1H, s), 7. 27 (2 H, br. s), 8. 37 (1H, d, J=8. 1Hz), 8. 43 (1H, d, J=7. 6Hz). 12. 11 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z : 561 (M+H)^{+}$ .

[実施例195] (1S, 2R, 4S)  $-N^1-[(7-\rho \Box \Box T)+J]$  -3-T  $-4-(N, N-ジメチルカルバモTル) <math>-N^2-[(5-\chi F)-4, 5, 6, 7-F)-F$  -4-C -4-C

実施例118と同様の方法で(1S, 2R, 4S)  $-N^2$ -(tert-ブトキシカルボニル) $-N^1$ - [(7-クロロイソキノリン-3-イル)カルボニル] -4- (N, N-ジメチルカルバモイル)-1, 2-シクロヘキサンジアミンを飽和塩酸エタノール溶液で処理したのち、5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩と縮合させて標題化合物を得た。

 $^{1}$ H-NMR (DMSO- $d_{6}$ )  $\delta$ : 1. 45-1. 65 (1H, m), 1. 7 0-1. 85 (3H, m), 1. 95-2. 10 (1H, m), 2. 10-2. 20 (1H, m), 2. 80 (3H, s), 2. 92 (3H, s), 2. 96 (3H, s), 2. 95-3. 10 (1H, m), 3. 10-3. 40 (3H,

m), 3. 70-3. 80 (1H, m), 4. 20-4. 30 (1H, m), 4. 40-4. 60 (2H, m), 4. 65-4. 80 (1H, m), 7. 89 (1H, m), 8. 26 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 38 (1H, s), 8. 60 (1H, s), 8. 85-9. 00 (2H, m), 9. 33 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 555 (M+H) +.

[試験例1] FXa阻害作用(IC<sub>so</sub>値)の測定

96穴マイクロプレートに検体溶液 $10\mu$ 1、100mMトリス・200mM 塩化ナトリウム・0.2%BSA(pH7.4)緩衝液 $40\mu$ 1、0.05U/mlヒトFXa(コスモバイオーERL HFXa-1011、測定用緩衝液で溶解および希釈) $10\mu$ 1を分注し、 $750\mu$ M S2222 (Chromogenix社)40mlを加え、室温で405nmにおける吸光度の増加(mOD/min)を測定した。以下の式により、各検体の阻害%を求め、対数確率紙の横軸に検体最終濃度、縦軸に阻害%をプロットし、50%阻害 濃度( $IC_{50}$ )を求めた。

| 化合物     | FXa阻害作用(IC <sub>50</sub> 值) |
|---------|-----------------------------|
| 実施例3    | 8 <sup>.</sup> 6 n M        |
| 実施例8    | 1 6 n M                     |
| 実施例10   | 8 3 n M                     |
| 実施例15   | 9 2 n M                     |
| 実施例41   | 3 6 n M                     |
| 実施例 6 8 | 4. 1 n M                    |
| 実施例70   | 2.7nM                       |
| 実施例124  | 4. 2 n M                    |
| 実施例143  | 3.5 n M                     |
| 実施例144  | 2.5nM                       |
| 実施例167  | 1. 4 n M                    |
| 実施例176  | 3. 3 n M                    |

# 産業上の利用可能性

本発明のエチレンジアミン誘導体は、強力な活性化血液凝固第X因子の阻害作用を示し、血栓性疾患の予防・治療薬として有用である。

#### 請求の範囲

1. 一般式(1)

 $Q^{1}-Q^{2}-C = Q - N = (R^{1}) - Q^{3}-N = (R^{2}) - T^{1}-Q^{4} = (1)$ 

[式中、R'およびR'は各々独立して、水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示し:

のは、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5~6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5~6員の複素環式基、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化 水素基、

または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮 合複素環式基を示し;

Q<sup>2</sup>は、

単結合、

直鎖状もしくは分枝状の炭素数1~6のアルキレン基、

直鎖状もしくは分枝状の炭素数2~6のアルケニレン基、

直鎖状もしくは分枝状の炭素数2~6のアルキニレン基、

基-N(R³)-

(基中、R³は水素原子またはアルキル基を意味する。)、

基-N(R4)-(CH,)m-

(基中、 $R^4$  は水素原子またはアルキル基を意味し、mは $1\sim6$  の整数を意味する。)、

置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5~6員の環状炭化水素 基、

置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5~6員の複素環式基、

置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮 合炭化水素基、または

置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮 合複素環式基を示し;

Q³は、

(基中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、各々独立に水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、アルコキシアルキル基、カルボキシアルキル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルを、カルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基またはヘテロアリールアルキル基を示す。)

または

下記の基

(基中、Q⁵は、炭素数1~8のアルキレン基または炭素数2~8のアルケニレン基を示し;

R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は、Q<sup>5</sup>を含む環上の炭素原子上に置換し、各々独立して水素原

子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲ ノアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、N -アルキルアミノアルキル基、N、N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル 基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アルコキシイミ ノ基、ヒドロキシイミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキ シアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル 基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルポニルアルキル基、アルコキシカ ルボニルアルキルアミノ基、カルボキシアルキルアミノ基、アルコキシカルボニ ルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキ・ ル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置 換基を有してもよいN、N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバ モイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アル キルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、 N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル 基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキルーN-アルコキシカ ルバモイルアルキル基、1~3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾ イル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有し てもよい3~6員の含窒素複素環カルボニル基、カルバモイルアルキル基、アル キル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキ ル基上に置換基を有してもよいN、N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、カ ルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、 N. N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3~ 6 員の含窒素複素環カルボニルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3~6 員の含窒素複素環カルボニルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロア リール基、ヘテロアリールアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリール スルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリールスルホニ

ルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基、オキソ基、カルバモイルオキシ基、アラルキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基、アシルオキシ基またはアシルオキシアルキル基を示すか、あるいは、R®およびR™は一緒になって炭素数1~5のアルキレン基、炭素数2~5のアルケニレン基、炭素数1~5のアルキレンジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を示す。)を示し:

Q<sup>4</sup>は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し;

T<sup>1</sup>は、カルボニル基またはスルホニル基を示す。] で表される化合物、その 塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

2. 式(1) 中、基Q<sup>4</sup>が以下のいずれかの基を示すものである請求項1に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

[基中、R"およびR<sup>12</sup>は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、またはシアノ基、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基もしくはアルコキシ基で置換されてもよいフェニル基を示し:

R<sup>13</sup>およびR<sup>14</sup>は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、カルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

[基中、R<sup>16</sup>、R<sup>16</sup>およびR<sup>17</sup>は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

[基中、X¹は、CH, CH、NH、NOH、N、OまたはSを示し;

R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>およびR<sup>20</sup>は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

[基中、X<sup>2</sup>は、NH、N、OまたはSを示し;

X³はN、CまたはCHを示し;

X'はN、CまたはCHを示し;

R<sup>21</sup>およびR<sup>22</sup>は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、または

[基中、NはR<sup>23</sup>が置換する環の炭素原子のいずれか1つが窒素原子に置換されていることを示し、R<sup>23</sup>、R<sup>24</sup>およびR<sup>25</sup>は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アシカルボニルタルキル基を示す。]。

# 3. 式(1) 中、基Q<sup>4</sup>が、

[基中、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>は、いずれも水素原子であり、R<sup>14</sup>はハロゲン原子またはエチニル基を示す。]、

[基中、R<sup>15</sup>およびR<sup>16</sup>はいずれも水素原子であり、R<sup>17</sup>はハロゲン原子またはエチニル基を示す。]

[基中、 $X^1$ は、NH、NOH、N、OまたはSを示し、 $R^{18}$ は水素原子であり、 $R^{19}$ は水素原子またはNロゲン原子であり、 $R^{20}$ はNロゲン原子、 $R^{19}$ は水素原子または $R^{19}$ は水素原子または $R^{19}$ は水素原子ない。]、

[基中、 $X^2$ は、NH、OまたはSを示し、 $X^3$ はN、CまたはCHを示し、 $X^4$ は N、CまたはCHを示し、 $R^{21}$ は水素原子であり、 $R^{22}$ はハロゲン原子またはエチニル基を示す。]、または

[基中、NはR<sup>23</sup>が置換する環の炭素原子のいずれか1つが窒素原子に置換されていることを示し、R<sup>23</sup>およびR<sup>24</sup>は、いずれも水素原子であり、R<sup>25</sup>は、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基を示す。]である請求項1または2に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

#### 4. 式(1) 中、基Q¹が、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化 水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環 性の縮合複素環式基であり;

基 $Q^2$ が単結合である請求項 $1\sim3$ のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

#### 5. 式(1) 中、基Q<sup>1</sup>が、

置換基を有することもあるチエノピリジル基、

置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基、

置換基を有することもあるチアゾロピリジル基、

置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基、

置換基を有することもあるチアゾロピリダジニル基、・

置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリダジニル基、

置換基を有することもあるピラノチアゾリル基、

置換基を有することもあるジヒドロピラノチアゾリル基、

置換基を有することもあるフロピリジル基、

置換基を有することもあるテトラヒドロフロピリジル基、

置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、

置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリジル基、

置換基を有することもあるピロロピリジル基、

置換基を有することもあるジヒドロピロロピリジル基、

置換基を有することもあるテトラヒドロピロロピリジル基、

置換基を有することもあるピロロピリミジニル基、

置換基を有することもあるジヒドロピロロピリミジニル基、

置換基を有することもあるオキサゾロピリダジニル基、

置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、

置換基を有することもあるピロロチアゾリル基、

置換基を有することもあるジヒドロピロロチアゾリル基、

置換基を有することもあるピロロオキサゾリル基、

置換基を有することもあるジヒドロピロロオキサゾリル基、

置換基を有することもあるペンゾチアゾリル基、

置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾチアゾリル基、

置換基を有することもある4,5,6,7ーテトラヒドロー5,6ーテトラメチレンチアゾロピリダジニル基、

または置換基を有することもある5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基であり;

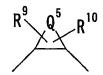
基 $Q^3$ が単結合である請求項 $1\sim 4$ のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

6. 式(1) 中、基Q¹が、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の

 $5\sim6$ 員の環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の $5\sim6$ 員の複素環式基であり;

基 $Q^2$ が、置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の  $5\sim 6$  員の環状炭化水素基または置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の  $5\sim 6$  員の複素環式基である請求項  $1\sim 3$  のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

## 7. 式(1) 中、基Q3が



[上記基中、 $Q^5$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ は前記と同じものを示す。] である請求項 $1\sim6$  のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

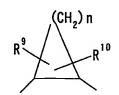
8. 式(1) 中、基 $T^1$ がカルボニル基である請求項 $1\sim7$  のいずれか1 項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはNーオキシド。

#### 9. 式(1) 中、基Q<sup>4</sup>が、

4-クロロスチリル基、4-フルオロスチリル基、4ープロモスチリル基、4-エチニルスチリル基、6-クロロ-2-ナフチル基、6-フルオロ-2-ナフチル基、6ープロモ-2-ナフチル基、6-エチニル-2-ナフチル基、7-クロロ-2-ナフチル基、7-プロモ-2-ナフチル基、7ープロモ-2-ナフチル基、7-エチニル-2-ナフチル基、5-クロロインドール-2-イル基、5-フルオロインドール-2-イル基、5ープロモインドール-2-イル基、5-エチニルインドール-2-イル基、5ーメチルインドール-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロインドール-2-イル基、6-クロロインドール-2-イル基、6-フルオロインドール-2-イル基、6-プロモインドール-2-イル基、6-フルオロインドール-2-イル基、6-プロモインドール-2-イル基、6-エチニルインドール-2-イル基、6-メチルインドール-2-イル基、6-エチニルインドール-2-イル

基、5-クロロベンパチオフェン-2-イル基、5-フルオロベンパチオフェン - 2 - イル基、5 - ブロモベンゾチオフェン-2 - イル基、5 - エチニルベンゾ チオフェン-2-イル基、5-メチルベンゾチオフェン-2-イル基、5-クロ ロー4-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、6-クロロベンゾチオフェン - 2 - イル基、6 - フルオロベンゾチオフェン-2 - イル基、6 - ブロモベンゾ チオフェン-2-イル基、6-エチニルベンゾチオフェン-2-イル基、6-メ チルベンゾチオフェンー2-イル基、5-クロロベンゾフラン-2-イル基、5 - フルオロベンゾフラン-2-イル基、5-ブロモベンゾフラン-2-イル基、 5-エチニルベンゾフラン-2-イル基、5-メチルベンゾフラン-2-イル 基、5-クロロ-4-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-クロロベンゾフ ラン-2-イル基、6-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-ブロモベンゾ フラン-2-イル基、6-エチニルベンゾフラン-2-イル基、6-メチルベン ゾフラン-2-イル基、6-クロロキノリン-2-イル基、6-フルオロキノリ ン-2-イル基、6-ブロモキノリン-2-イル基、6-エチニルキノリン-2 ーイル基、7-クロロキノリン-3-イル基、7-フルオロキノリン-3-イル 基、7ープロモキノリン-3ーイル基、7-エチニルキノリン-3-イル基、7 -クロロイソキノリン-3-イル基、7-フルオロイソキノリン-3-イル基、 7-プロモイソキノリン-3-イル基、7-エチニルイソキノリン-3-イル基 である請求項1~8のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物 またはそれらのN-オキシド。

# 10. 式(1) 中、基Q3が



「上記基中、nは1~8を示し、R<sup>9</sup>は水素原子であり、R<sup>10</sup>は、水素原子、水 酸基、アルキル基、ハロゲン原子、ヒドロキシイミノ基、N-アルキルアミノア ルキル基、N、N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、置換基を有しても よいアシルアミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアル キル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、ア ルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアミノ基、カルバモイル 基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキ ル基上に置換基を有してもよいN、N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケ ニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル - N - アルキルカルバモイル基、N - アルケニル - N - アルキルカルバモイルア ルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキルーN-アルコキシカル バモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1~3個 のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、 アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3~6員の含窒素複素環 カルボニル基、置換基を有してもよい3~6員の含窒素複素環カルボニルオキシ アルキル基、カルバモイルアルキル基、N、N-ジアルキルカルバモイルオキシ アルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルア ルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN、N-ジアルキルカルバモイ ルアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキ ル基、オキソ基、またはアシルオキシ基を示す。] である請求項1~9のいずれ か1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのNーオキシ ド。

- 11. 請求項1~10のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを有効成分とする医薬。
- 12. 請求項 $1\sim10$ のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを有効成分とする活性化血液凝固第X因子阻害

WO 01/74774 PCT/JP01/02945

剤。

13. 請求項1~10のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを有効成分とする血液凝固抑制剤。

- 14. 請求項1~10のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒 和物またはそれらのN-オキシドを有効成分とする血栓または塞栓の予防および /または治療剤。
- 15. 請求項1~10のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを有効成分とする脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁/関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再閉塞、全身性炎症性反応症候群(SIRS)、多臓器不全(MODS)、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の予防剤および/または治療剤。
- 16. 請求項 $1\sim10$ のいずれか1項記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドおよび薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。
- 17. 請求項1~10のいずれか1項記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの医薬製造のための使用。
- 18. 請求項1~10のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒 和物またはそれらのN-オキシドを投与することを特徴とする血栓または塞栓の 処置方法。
- 19. 請求項1~10のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを投与することを特徴とする脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁/関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再閉塞、全身性炎症性反応症候群(SIRS)、多臓器不全(MODS)、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の処置方法。

WO 01/74774 PCT/JP01/02945

### 20. 下記の一般式(4)

$$HN (R^1) - Q^3 - N (R^2) - T^1 - Q^4$$
 (4)

[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $T^1$ は、前記と同じものを示し、 $Q^4$ は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2 環性または3 環性の炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2 環性または3 環性の縮合複素環式基をしめし、 $Q^3$ は、

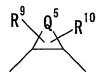


(上記基中、Q<sup>5</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>10</sup>は前記と同じものを示す。)を示す。]で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN−オキシド。

### 21. 下記の一般式(9)

$$Q^{1}-Q^{2}-C = O -N (R^{1}) -Q^{3}-NHR^{2}$$
 (9)

[式中、 $R^1$ および $R^2$ は、前記と同じものを示し、 $Q^1$ は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し、 $Q^2$ は、単結合を示し、 $Q^3$ は、



(上記基中、Q<sup>5</sup>、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は前記と同じものを示す。)を示す。]で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN−オキシド。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02945

|  | CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl <sup>7</sup> C07D209/12, 209/42, 401/12, 401/14, 409/12, 417/12, 417/14, 471/04, 487/04, 495/04, 498/04, 513/04, 513/14, C07D519/00, A61K31/404, 428, 429, 4365, 437, 4439, 454, 4545, 4725, 5025, 5377, A61P7/02, 9/10  |   |                                   |
|--|--|---|-----------------------------------|
| According to   | o International Patent Classification (IPC) or to both na  |   |                                   |
|  | SEARCHED   |   |                                   |
| Int.   | Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  Int.Cl <sup>2</sup> C07D209/12, 209/42, 401/12, 401/14, 409/12, 417/12, 417/14, 471/0  487/04, 495/04, 498/04, 513/04, 513/14, C07D519/00, A61K31/404, 42  429, 4365, 437, 4439, 454, 4545, 4725, 5025, 5377, A61P7/02, 9/10  |   | A61K31/404, 428,<br>61P7/02, 9/10 |
|  | ion searched other than minimum documentation to the   |   |                                   |
|  | ata base consulted during the international search (name out), REGISTRY (STN)  | e of data base and, where practicable, sea  | rch terms used)                   |
| C. DOCUI   | MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT  |   |                                   |
| Category*  | Citation of document, with indication, where ap  | propriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.             |
| EX   | WO, 01/27090, A1 (Meiji Seika K<br>19 April, 2001 (19.04.01) (Fa   |   | 1,8,11-17                         |
| РX   | JP, 2001-11071, A (Mochida Phar<br>16 January, 2001 (16.01.01)   | maceutical Co., Ltd.),<br>Family: none)   | 1-3<br>11-17                      |
| PX   | WO, 00/53264, Al (Du Pont Pharm<br>14 September, 2000 (14.09.00)   | naceuticals Company),<br>(Family: none)   | 1,11-17                           |
| х  | JP, 2000-086659, A (Takeda Chem<br>28 March, 2000 (28.03.00),<br>RN=262290-29-9, etc. (Family:   |   |                                   |
| <b>x</b>   | WO, 00/6570, A1 (Ortho-McNeil F<br>10 February, 2000 (10.02.00),<br>RN=257635-29-3<br>& AU, 9952218, A & EP, 11027<br>& NO, 2001000456, A  |   | 1-17                              |
| ×  | WO, 00/4001, Al (Laboratoire L.<br>27 January, 2000 (27.01.00),<br>RN=256344-27-1, etc.  | Lafon),   | 1-17                              |
| □ Furthe   | r documents are listed in the continuation of Box C.   | See patent family annex.  |                                   |
| "A" docume conside "E" earlier date "L" docume cited to special "O" docume means "P" docume than the | categories of cited documents: ent defining the general state of the art which is not red to be of particular relevance document but published on or after the international filing ent which may throw doubts on priority claim(s) or which is establish the publication date of another citation or other reason (as specified) ent referring to an oral disclosure, use, exhibition or other ent published prior to the international filing date but later e priority date claimed | "Y" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art document member of the same patent family |                                   |
|  | actual completion of the international search Fune, 2001 (05.06.01)  | Date of mailing of the international sear<br>19 June, 2001 (19.06   |                                   |
| Name and n   | nailing address of the ISA/<br>unese Patent Office   | Authorized officer  |                                   |
| Facsimile No.  Telephone No.   |  |   |                                   |

International application No.

PCT/JP01/02945

| C (Continua | Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT  |                       |  |
|-------------|---|-----------------------|--|
| Category*   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |  |
|             | & FR, 2781221, A & AU, 9946293, A & EP, 1098889, A1   |                       |  |
| X           | WO, 99/45939, A1 (Merck & Co., Inc.),<br>16 September, 1999 (16.09.99),<br>RN=243962-58-5<br>& AU, 9928976, A & EP, 1061934, A1<br>& US, 6117842, A   | 1-17                  |  |
| x           | WO, 99/20606, A2 (J. URIACH & CIA.S.A.),<br>29 April, 1999 (29.04.99),<br>RN=223535-51-1, etc.<br>& AU, 9921513, A  | 1~17                  |  |
| Х           | US, 5852045, A (Merck and Co., Inc.),<br>22 December, 1998 (22.12.98),<br>RN=190190~67-1, etc. (Family: none)   | 1-17                  |  |
| х           | WO, 96/38426, A1 (The Dupont Merck Pharmaceutical Company), 05 December, 1996 (05.12.96), RN=170726-54-2, etc. & US, 5849736, A & CA, 2174838, A & HU, 74690, A & EP, 970950, A2 & IL, 111721, A & ZA, 9409337, A & CA, 2222147, A & AU, 9660243, A & EP, 832076, A1 & CN, 1202893, A | 1-17                  |  |
|             | & EP, 832076, A1 & CN, 1202893, A & JP, 11-504651, A & BR, 9609151, A & US, 6114328, A  |                       |  |
| х           | WO, 98/46599, A1 (J. URIACH & CIA. S.A.),<br>22 October, 1998 (22.10.98),<br>RN=214837-58-8, etc.<br>& AU, 9875263, A   | 1-17                  |  |
| х           | WO, 98/6707, A1 (Du Pont Merck Pharmaceutical Company), 19 February, 1998 (19.02.98), RN=203641-08-1, etc. & ZA, 9706248, A & AU, 9739706, A & EP, 922039, A1 & JP, 200051620, A  | 1-17                  |  |
| х           | WO, 97/48395, A1 (Du Pont Merck Pharmaceutical Co.), 24 December, 1997 (24.12.97), RN=170723-31-6, etc. & AU, 9736409, A & US, 6185453, A   | 1-17                  |  |
| x           | US, 5668159, A (Du Pont Merck Pharmaceutical Co.),<br>16 September, 1997 (16.09.97),<br>RN=19791-76-2, etc. (Family: none)  | 1-17                  |  |
| x           | WO, 97/14417, A1 (Merck and Co., Ltd.),<br>24 April, 1997 (24.04.97),<br>RN=190190-67-1, etc.<br>& AU, 9674322, A & EP, 866705, A1<br>& JP, 11-513686, A  | 1-17                  |  |
| х           | WO, 96/38426, A1 (Du Pont Merck Pharmaceutical Co.), 05 December, 1996 (05.12.96), RN=170723-15-6, etc. & AU, 9660243, A  | 1-17                  |  |

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
|           | & EP, 832076, A1 & JP, 11-504651, A<br>& BR, 9609151, A  |                       |
| x         | WO, 96/37482, A1 (Du Pont Merck Pharmaceutical Co.),<br>28 November, 1996 (28.11.96),<br>RN=185536-57-6, etc.<br>& CA, 2222050, A & AU, 9658761, A<br>& EP, 832077, A1 & JP, 11-511745, A<br>& US, 5811441, A                | 1-17                  |
| х         | WO, 95/18111, A1 (The Du Pont Merck Pharmaceutical Company), 06 July, 1995 (06.07.95), RN=169604-71-1, etc. & US, 5563158, A & AU, 9514000, A & US, 5691329, A   | 1-17                  |
| х         | WO, 96/26187, A1 (Merck and Co., Ltd.), 29 August, 1996 (29.08.96), RN=182198-21-6, etc. & US, 5719144, A & US, 5665723, A & US, 5719162, A & CA, 2211890, A & AU, 9649256, A & EP, 810994, A1 & JP, 11-501907, A            | 1-17                  |
| х         | WO, 95/18111, A1 (Du Pont de Nemours, E.I., and Co.), 06 July, 1995 (06.07.95), RN=169604-71-1, etc. & US, 5563158, A & AU, 9514000, A   | 1-17                  |
| x         | WO, 95/11228, Al (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 27 April, 1995 (27.04.95), RN=169458-00-8, etc. & CA, 2174516, A & AU, 9478627, A & EP, 725059, Al & CN, 1138322, A & AT, 198739, A & US, 5707994, A & US, 6048854, A | 1-17                  |
| PX        | WO, 93/16038, A (Searle, G.D., and Co.),<br>19 August, 1993 (19.08.93),<br>152151-43-4, etc.<br>& US, 5264457, A & AU, 9336617, A  | 1-17                  |
| PX<br>·   | WO, 00/59913, A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>12 October, 2000 (12.10.00),<br>RN=299900-09-7<br>& CN, 1271731, A1 & JP, 2000-351782, A  | 1-17                  |
| x         | WO, 00/35900, A1 (Aurora Biosciences Corporation),<br>22 June, 2000 (22.06.00),<br>RN=277309-44-1<br>& US, 6143492, A  | 20,21                 |
| х         | WO, 98/57952, A1 (Sepracor Inc.),<br>23 December, 1998 (23.12.98),<br>RN=218463-00-4, etc.<br>& AU, 9882586, A   | 20,21                 |
| x         | WO, 98/45262, Al (Menarini Ricerche S.P.A.),<br>15 October, 1998 (15.10.98),   | 20,21                 |

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02945

| ategory* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                       | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
|          | RN=214487-97-5<br>& ZA, 9802952, A & AU, 9875228, A  |                       |
| x        | Chemical Abstracts, Vol.129, Abstract No.275469, RN=213460-06-1, etc., J. Org. Chem., (1998), 63(20), pages 6762 to 6763 | 20,21                 |
| x        | Tetrahedron Letters, (1998), 39(13), pages 1713 to 1716,<br>RN=205495-66-6   | 1,7,8,10              |
| x        | J. Am. Chem. Soc., (1997), 119(6), pages 1484 to 1485,<br>RN=187458-11-3, 187458-13-5,                                   | 1,4,7,8,10            |
| x        | Tetrahedron Letters, (1996), 37(45), pages 8165 to 8168,<br>RN=183891-95-4, 183891-97-6                                  | 20,21                 |
| x        | J. Chromatogr., A, (1996), 724(1+2), pages 79 to 90, RN=176957-04-3, 177185-61-4   | 1,2,4,7,8,10          |
| x        | JP, 6-174919, A (Fuji Photo Film Co., Ltd.),<br>24 June, 1994 (24.06.94),<br>RN=16191-60-6 (Family: none)                | 1,4,5,7,8,10          |
| x        | J. Med. Chem., (1993), 36(23), pages 3526 to 3532,<br>RN=151227-27-9,151226-77-6   | 20,21                 |
| x        | J. Med. Chem., (1975), 18(11), pages 1088 to 94,RN=57154-72-0  | 1,4,7,8,10            |
|          |  |                       |
|          |  |                       |
|          |  |                       |
|          |  |                       |
|          |  |                       |
|          | *  |                       |
|          |  |                       |
|          |  |                       |
|          |  |                       |
|          |  |                       |

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02945

| Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)   |
|---|
| This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:  |
| ·   |
| 1. Claims Nos.: 18,19 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  |
| Claims 18 and 19 relate to methods for treatment of the human body by therapy.  |
| Claims Nos.:     because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  |
| VALUE AND   |
| ·   |
|   |
|   |
| 3. Claims Nos.:   |
| because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).   |
| Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)   |
| This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:   |
| Compounds set forth in claim 1 have a common (invariable) structure composed of an amido group and a nitrogen atom bonded thereto through either ethylene or two adjacent carbon atoms of a cyclic group. However, many compounds having such a chemical structure are publicly known as disclosed in the documents cited below, and therefore the chemical structure is not considered to be an important structural element. Thus, this international application dose not comply with the requirement of unity of invention. Similarly, the inventions of claims 1, 20 and 21 also do not comply with the requirement of unity of invention. |
| As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.  |
| 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.   |
| 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:   |
|   |
|   |
| 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:   |
| Remark on Protest  The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  |
| No protest accompanied the payment of additional search fees.   |

#### 国際出願番号 PCT/JP01/02945 国際調査報告 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC)) Int. Cl<sup>1</sup> C07D209/12, 209/42, 401/12, 401/14, 409/12, 417/12, 417/14, 471/04, 487/04, 495/04, 498/04, 513/04, 513/14, C07D519/00. A61K31/404, 428, 429, 4365, 437, 4439, 454, 4545, 4725, 5025, 5377, A61P7/02, 9/10 調査を行った分野 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC)) Int. C1<sup>7</sup> C07D209/12, 209/42, 401/12, 401/14, 409/12, 417/12, 417/14, 471/04, 487/04, 495/04, 498/04, 513/04, 513/14, C07D519/00. A61K31/404, 428, 429, 4365, 437, 4439, 454, 4545, 4725, 5025, 5377, A61P7/02, 9/10 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS, REGISTRY (STN) 関連すると認められる文献 関連する 引用文献の 請求の範囲の番号 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 カテゴリー\* WO, 01/27090, A1 (MEIJI SEIKA KAISYA, LTD.), 1 1, 8, EX11 - 179. 4月. 2001 (19. 04. 01) (ファミリーなし) JP, 2001-11071, A (MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., 1 - 3PXLTD.), 16. 1月. 2001 (16. 01. 01) (ファミリー 11 - 17なし) WO, 00/53264, A1 (DU PONT PHARMACEUTICALS COMPAN 1, PXY), 14.9月.2000 (14.09.00) (ファミリーな 11 - 17し) □ パテントファミリーに関する別紙を参照。 |x| C欄の続きにも文献が列挙されている。 の日の後に公表された文献 \* 引用文献のカテゴリー 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す 出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日 の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明 以後に公表されたもの の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以 日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する 上の文献との、当業者にとって自明である組合せに 文献(理由を付す) 「O」ロ頭による開示、使用、展示等に言及する文献 よって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献 「P」国際出願目前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 19.05.01 国際調査報告の発送日 国際調査を完了した日 05.06.01

特許庁審査官(権限のある職員)

富永 保

9159

4 P

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁(ISA/JP)

郵便番号100-8915

| C (続き) .        | 関連すると認められる文献  |      |
|-----------------|---|------|
| 引用文献の<br>カテゴリー* | 関連する<br>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示<br>請求の範囲の   |      |
| X               | JP, 2000-086659, A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 28. 3月. 2000 (28. 03. 00), RN=262290-29-9等, (ファミリーなし)  | 1-17 |
| ·X              | WO, 00/6570, A1 (ORTHO-McNEIL PHARMACEUTICAL, INC.), 10. 2月. 2000 (10. 02. 00), RN=257635-29-3&AU, 9952218, A&EP, 1102766, A1&NO, 2001000456, A   | 1-17 |
| х               | WO, 00/4001, A1 (LABORATOIRE L.LAFON), 27. 1<br>月. 2000 (27. 01. 00), RN=256344-27-1等&<br>FR, 2781221, A&AU, 9946293, A&<br>EP, 1098889, A1   | 1-17 |
| X               | WO, 99/45939, A1 (MERCK & CO., INC.), 16. 9<br>月. 1999 (16. 09. 99), RN=243962-58-5&<br>AU, 9928976, A&EP, 1061934, A1&<br>US, 6117842, A   | 1-17 |
| Х               | WO, 99/20606, A2 (J.URIACH & CIA.S.A.), 29.<br>4月. 1999 (29. 04. 99), RN=223535-51-1等&<br>AU, 9921513, A  | 1-17 |
| Х               | US, 5852045, A (MERCK AND CO., INC.), 22. 12<br>月. 1998 (22. 12. 98), RN=190190-67-1等 (ファミリーなし)   | 1-17 |
| х               | WO, 96/38426, A1 (THE DUPONT MERCK PHARMACEUTICAL COMPANY), 5. 12月. 1996 (05. 12. 96), RN=170726-54-2等& US, 5849736, A&CA, 2174838, A&HU, 74690, A&EP, 970950, A2&IL, 111721, A&ZA, 9409337, A&CA, 2222147, A&AU, 9660243, A&EP, 832076, A1&CN, 1202893, A&JP, 11-504651, A&BR, 9609151, A&US, 6114328, A | 1-17 |
| X .             | WO, 98/46599, A1 (J.URIACH & CIA.S.A.), 22.<br>10月. 1998 (22. 10. 98), RN=214837-58-8等&<br>AU, 9875263, A   | 1-17 |

| C (続き). 関連すると認められる文献 |   |                  |
|----------------------|---|------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*      | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
| X                    | WO, 98/6707, A1 (DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL COMPANY), 19. 2月. 1998 (19. 02. 98), RN=2036 41-08-1等& ZA, 9706248, A&AU, 9739706, A&EP, 922039, A1&JP, 200051620, A                            | 1-17             |
| х                    | WO, 97/48395, A1 (DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL CO.), 24. 12月. 1997 (24. 12. 97), RN=170723 -31-6等& AU, 9736409, A&US, 6185453, A  | 1-17             |
| X .                  | US, 5668159, A (DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL CO.), 16.9月.1997 (16.09.97), RN=19791-76-2等 (ファミリーなし)  | 1-17             |
| х                    | WO, 97/14417, A1 (MERCK AND CO., LTD.), 24. 4<br>月. 1997 (24. 04. 97), RN=190190-67-1等&<br>AU, 9674322, A&EP, 866705, A1&<br>JP, 11-513686, A   | 1-17             |
| X                    | WO, 96/38426, A1 (DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL CO.), 5. 12月. 1996 (05. 12. 96), RN=170723-15-6等& US, 5849736, A&AU, 9660243, A&EP, 832076, A1&JP, 11-504651, A&BR, 9609151, A                 | 1-17             |
| X                    | WO, 96/37482, A1 (DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL CO.), 28. 11月. 1996 (28. 11. 96), RN=185536-57-6等&CA, 2222050, A&AU, 9658761, A&EP, 832077, A1&JP, 11-511745, A&US, 5811441, A                 | 1-17             |
| х                    | WO, 95/18111, A1 (THE DU PONT MERCK PHARMACEUTI-CAL CAMPANY), 6.7月.1995 (06.07.95), RN=16 9604-71-1等&US, 5563158, A&AU, 9514000, A&US, 5691329, A   | 1-17             |
| X                    | WO, 96/26187, A1 (MERCK AND CO., LTD.), 29. 8<br>月. 1996 (29. 08. 96), RN=182198-21-6等&<br>US, 5719144, A&US, 5665723, A&<br>US, 5719162, A&CA, 2211890, A&<br>AU, 9649256, A&EP, 810994, A1& | 1-17             |

| C (続き). | 関連すると認められる文献  |                   |
|---------|---|-------------------|
| 引用文献の   |   | 関連する              |
| カテゴリー*  | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 請求の範囲の番号          |
|         | JP, 11-501907, A  |                   |
| Х       | WO, 95/18111, A1 (DU PONT DE NEMOURS, E. I., AND CO.), 6.7月.1995 (06.07.95), RN=169604-71-1等&                                 | 1-17              |
|         | US, 5563158, A&AU, 9514000, A   |                   |
| X       | WO, 95/11228, A1 (SUMITOMO PHARMCEUTICALS CO., LTD.), 27. 4月. 1995 (27. 04. 95), RN=169458-00-8等&                             | 1-17              |
| 3       | CA, 2174516, A&AU, 9478627, A&EP, 725059, A1&CN, 1138322, A&AT, 198739, A&US, 5707994, A&US, 6048854, A                       |                   |
| X.      | WO, 93/16038, A (SEARLE, G.D., AND CO.), 19.8<br>月.1993(19.08.93), 152151-43-4等&<br>US, 5264457, A&AU, 9336617, A             | 1-17              |
| PX      | WO, 00/59913, A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 12.10月.2000 (12.10.00), RN=29990 0-09-7&                              | 20, 21            |
|         | CN, 1271731, A1&JP, 2000-351782, A  |                   |
| X       | WO, 00/35900, A1 (AURORA BIOSCIENCES CORPORATION), 22.6月.2000 (22.06.00), RN=277309-44-1&                                     | 20, 21            |
|         | US, 6143492, A  |                   |
| х       | WO, 98/57952, A1 (SEPRACOR INC.), 23. 12<br>月. 1998 (23. 12. 98), RN=218463-00-4等&<br>AU, 9882586, A                          | 20, 21            |
| X       | WO, 98/45262, A1 (MENARINI RICERCHE S.P.A.), 1<br>5. 10月. 1998 (15. 10. 98), RN=214487-97-5&<br>ZA, 9802952, A&AU, 9875228, A | 20, 21            |
| X       | Chemical Abstracts, vol. 129, abstract no. 275469, RN=213460-06-1 等 & J. Org. Chem., (1998), 63(20), p. 6762-3                | 1, 7, 8,          |
| x       | Tetrahedron Lett., (1998), 39 (13), p. 1713-6, RN=205495-66-6   | 1, 4, 7,<br>8, 10 |
| x       | J. Am. Chem. Soc., (1997), 119 (6) p. 1484-5, RN=187458-11-3, 187458-1 3-5  | 1, 4, 7, 8, 10    |

|                   | TO NAME TO M   |                      |
|-------------------|--|----------------------|
| C (続き).           | 関連すると認められる文献   | 関連する                 |
| 引用文献の _<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 請求の範囲の番号             |
| X                 | Tetrahedron Lett., (1996), 37 (45), p. 8165-8, RN=183891-95-4, 1838 91-97-6                      | 20, 21               |
| x                 | J. Chromatogr., A, (1996), 724(1+2), p. 79-90, RN=176957-04-3, 17718 5-61-4                      | 1, 2, 4,<br>7, 8, 10 |
| X                 | JP, 6-174919, A (FUJI PHOTO FILM CO.LTD.), 2<br>4.6月.1994(24.06.94), RN=16191-60-6 (ファ<br>ミリーなし) | 1, 4, 5,<br>7, 8, 10 |
| X                 | J. Med. Chem., (1993), 36(23), p. 3526-32, RN=151227-27-9, 151226-77                             | 20, 21               |
| x                 | J. Med. Chem., (1975), 18(11), p. 1088-94, RN=57154-72-0   | 1, 4, 7, 8, 10       |
|                   |  |                      |
|                   |  |                      |
|                   |  |                      |
|                   |  |                      |
|                   | ·  |                      |
|                   |  |                      |
|                   |  |                      |
|                   |  |                      |
|                   |  |                      |
|                   |  |                      |
|                   |  |                      |
|                   |  |                      |
|                   |  |                      |
|                   |  |                      |
|                   |  |                      |
|                   |  |                      |
|                   |  |                      |
|                   |  |                      |
| ·                 |  |                      |
|                   |  |                      |
|                   |  |                      |
| J                 |  |                      |

| 第1 閥 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)<br>法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について<br>成しなかった。   |
|--|
| 1. x 請求の範囲 18,19 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。 つまり、 請求の範囲18,19に記載された発明は、人体の治療による処置方法に該当する。  |
| 2. □ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出題の部分に係るものである。つまり、  |
| 3. □ 請求の範囲は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に<br>従って記載されていない。  |
| 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見(第1ページの3の続き)   |
| 次に述べるようにこの国際出顔に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。   |
| 請求の範囲1に記載された化合物群は、共通する(不変の)構造として、アミド基とエチレン鎖または環状基の隣接する2つの炭素を介して結合する窒素原子しか有しないが、そのような化学構造を有する化合物は以下に列記された文献に記載されるように、極めて多数のものが公知であり、かかる化学構造が重要な化学構造要素であるとはいえないから、本出願は単一性を有しない。同様に、請求の範囲1、20、21に記載されたそれぞれの発明間にも単一性を有しない。 |
|  |
| 1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な語案の範囲について作成した。   |
| 2. x 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、i 加調査手数料の納付を求めなかった。  |
| 3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の紹付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。   |
| 4.   出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記<br>されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。   |
| 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意  「」 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  「」 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。  |

THIS PAGE BLANK (USPTO)